



様式 G

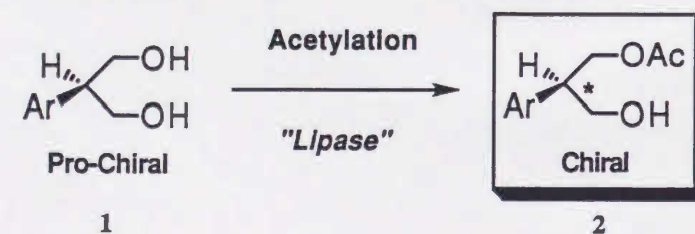
論文目録

報告 番号	甲 薬 第 43 号	氏 名	板東俊和
学位論文題目	生体触媒を活用する生理活性分子の構築に関する研究		
公刊論文			
1. A Highly Convergent Enantioselective Total Synthesis of Marine Natural Product, Furanoterpene T. Bando and K. Shishido, <i>Chem. Commun.</i> , 1996, 1357-1358.			
2. Chemoenzymatic Formal Synthesis of (-)-Indolmycin T. Bando and K. Shishido, <i>Heterocycles</i> , 1997, 46, 111-114.			
3. Enantioselective Access to the Mycotoxin, Aflatoxin B <sub>2</sub> T. Bando and K. Shishido, <i>SYNLETT</i> , 1997, 665-666.			
4. Lipase-mediated Asymmetric Construction of 2-Arypropionic acids: Enantiocontrolled Syntheses of S-Naproxen and S-Ibuprofen T. Bando, Y. Namba, and K. Shishido, <i>Tetrahedron : Asymmetry</i> , 1997, 8, 2159-2165.			
公刊参考論文			
1. New Asymmetric Construction of the Benzylic Quaternary Stereogenic Centre: An Enantiocontrolled Access to (-)- $\alpha$ -Cuparenone T. Kosaka, T. Bando and K. Shishido, <i>Chem. Commun.</i> , 1997, 1167-1168.			
2. Enantiocontrolled Synthesis of the Functionalized cis- Decalin M. Ozaki, T. Omodani, T. Bando, and K. Shishido, <i>Heterocycles</i> , 1998, 47, 81-84.			
3. A general asymmetric access to the podocarpane diterpenoids Y. Fujiwara, T. Yamato, T. Bando, K. Shishido, <i>Tetrahedron :Asymmetry</i> , 1997, 8, 2793-2799.			
4. Lipase-mediated asymmetric acetylation of prochiral diols directed towards total synthesis of biologically active molecules K. Shishido, T. Bando, <i>J. Mol. Cat. B: Enzymatic</i> , in press.			
その他 (総説・単行本等) なし			



報告番号	甲 薬 第 43 号	氏 名	板 東 俊 和
学位論文題目	生体触媒を活用する生理活性分子の構築に関する研究		

2-アリール-1,3-プロパンジオール1は、 $\sigma$ 対称面を持つプロキラル分子である。従って、エナンチオトピックな関係にある二個の一級水酸基を生体触媒、特にリパーゼを用いる酵素化学的アセチル化によって識別することができれば、ベンジル位に不斉三級中心を有するキラルモノアセテート2へと誘導することができる。この化合物は、種々の生理活性分子のエナンチオ選択的構築に有効に機能する不斉合成素子となり得る可能性を秘めており、この変換法の確立は合成化学的に価値がある。(Scheme 1)



Scheme 1

そこで、著者は、2-アリール-1,3-プロパンジオール1のリパーゼを触媒とする不斉アセチル化反応によるキラルモノアセテート2の簡便なキラル合成法の開発をめざした。さらに2の不斉合成素子としての有用性を示す目的で非ステロイド性抗炎症剤S-イブプロフェンおよびS-ナプロキセン、抗腫瘍性抗生物質インドールマイシン、腫瘍性カビ毒成分として知られているアフラトキシンB<sub>2</sub>の不斉全合成をめざし研究を行った。(Figure 1)

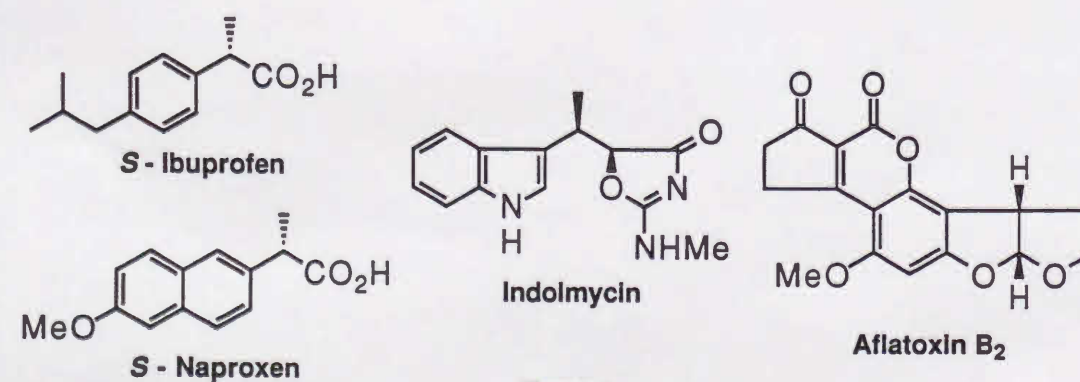
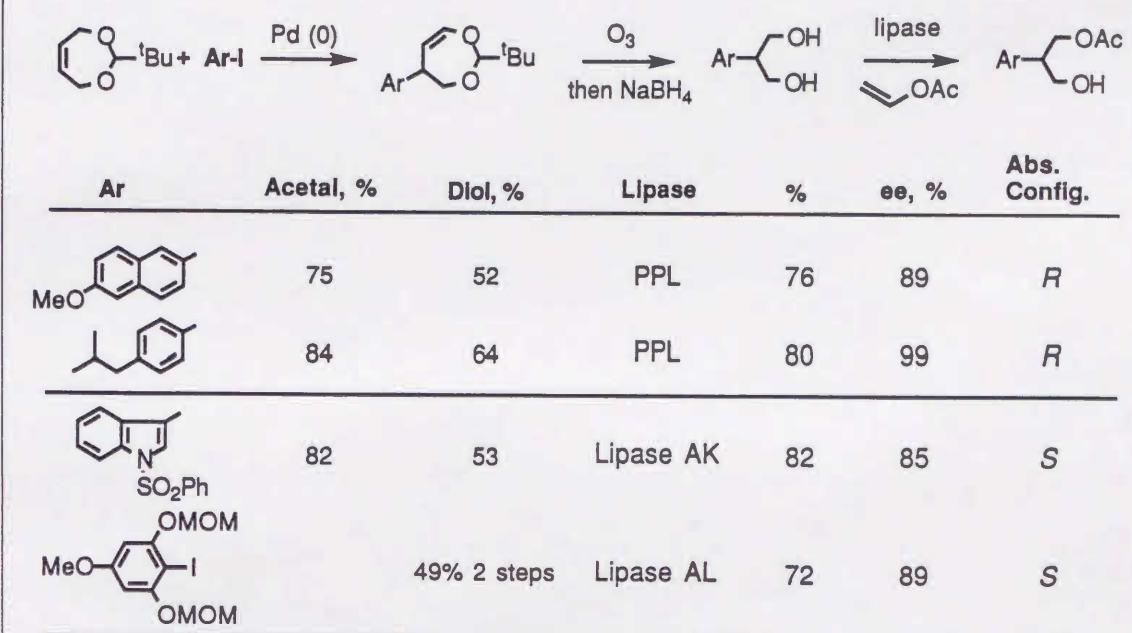


Figure 1

酵素反応の基質となる2-アリール-1,3-ジオールの合成は、Heck 反応とそれに続くオゾン酸化 - 還元行程を活用することによって効率的に行うことができた。このようにして合成したプロキラルジオールをリパーゼを用いる不斉アセチル化反応に付すことにより、高い光学純度でベンジル位に不斉三級中心を有するキラルモノアセテートへと変換した。(Scheme 2)



Scheme 2

これら四種のキラルモノアセテートより、イブプロフェン及びナプロキセンの不斉全合成、さらにインドールマイシンと非天然型アフラトキシンB<sub>2</sub>の形式的な不斉全合成を達成した。本研究において開発した合成ルートは、複雑な構造を有する他の生理活性天然物のキラル合成にも応用可能であると思われ、その展開が期待される。



生体触媒を活用する生理活性分子の  
構築に関する研究

1998年

板 東 俊 和

2

生体触媒を活用する生理活性分子の  
構築に関する研究

1998年

徳島大学薬学部  
植物環境資源学教室

板 東 俊 和



## 目次

総論	- 1
第一章 海産フラノセスキテルペノイドのキラル全合成と絶対立体構造の決定	
第一節 生体触媒を活用するLeft-hand segment の合成	- 9
第二節 エポキシシリルエーテルの転移反応を経る Left-hand segment の合成	- 16
第三節 Right-hand segment の合成と全合成の完結	- 19
第二章 酵素化学的不斉アセチル化を活用する生理活性化合物の合成研究	
第一節 $\sigma$ -対称 2-アリール-1,3-プロパンジオールの合成と不斉アセチル化	- 24
第二節 <i>S</i> -(+)-イブプロフェン および <i>S</i> -(+)-ナプロキセン の合成	- 35
第三節 (-)-インドールマイシン の形式合成	- 38
第四節 (-)-アフラトキシン B <sub>2</sub> の形式合成	- 44
結論	- 51
謝辞	- 53
実験の部	- 54
引用文献	



## 総論

近年、陸上および海洋の動植物、微生物、あるいはそれらの代謝物に至る種々の天然資源から、徹底的なスクリーニングの結果、興味深い薬理活性を示す微量の活性物質が次々と単離されるに至っている。これらの化合物は、高分解能 NMR や種々のソフトイオン化法を駆使した mass スペクトルなどの測定技術の革新によって、複雑な化学構造を有する分子量 1000 を超えるような巨大分子においてさえも構造決定できるようになってきた。しかしながら、たとえ極めて有用な活性物質が単離、構造決定されたとしても、自然界からの採取量にはおのずと限界があるため、医薬品として大量供給することは不可能である。その実例として、最近、乳癌及び卵巣癌の特効薬<sup>1)</sup>として開発されたタキソールを挙げることができる。北アメリカ西海岸部に生息する西洋イチイ (*Taxus brevifolia*) より単離<sup>2)</sup>されたタキソールは、一本の成木から約 300 mg しか得ることができないので、事実上、植物からの採取のみで大量供給することは、物理的にも自然環境の保護の観点からも不可能である。また、このような微量薬理活性化合物は、通常、多くの不斉中心を有するキラル分子である。一般に、両対掌体の間には融点、沸点等の物理的性質と旋光性に関して差違が見られるだけでなく、薬理活性においても一方の対掌体のみに薬理活性があり、他方には全くない場合、あるいは別の異なる薬理活性もしくは致命的な毒性を示す場合があることは周知の事実である。その代表的な例として、1950年代後半に起こったサリドマイド事件が挙げられる。この事件を契機として、光学異性体の間で生物活性の異なる医薬品が存在することが広く一般に認知されることとなり、それまでラセミ体として使用されていた大半の医薬品が光学活性医薬品へ転換され、光学活性体に対する需要が大きくなっていった。事実、1990年の時点で世界の医薬品市場全体の売り上げの約1/5を光学活性体が占めており、2000年には1/3まで光学活性体になっていくと予想されている<sup>3)</sup>。また、医薬品分野のみならず、香料、農薬、液晶原料等の分野においても、光学活性体に対する需要は高まってきている<sup>4)</sup>。

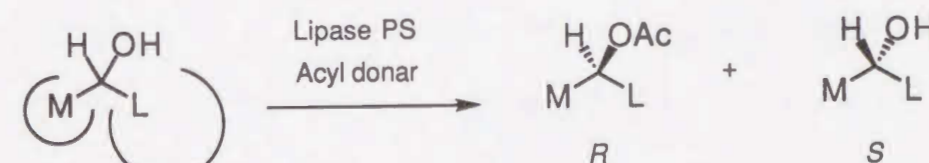


このような背景から、新たな生理活性を有する化合物を合成するには光学活性体としての合成法の開発が我々有機合成化学者に望まれてきている。有機化学の高度に進歩した現在、天然に存在する微量化合物を合成するための化学的手法、特に、不斉中心の構築に関する手法としては大きく分けて3つの方法論がある。

すなわち、(1) 光学分割法 (2) 化学的不斉合成 (3) 生化学的不斉合成の3つである。これらのうち (1) の光学分割法は、生産コストの面で有利なため工業的に最も多く用いられている方法である。ところで近年、生体触媒を利用する有機合成が盛んに行われるようになり、中でも、酵素の高い基質特異性を活用する光学分割の試みが積極的に行われ、光学活性体合成に大きく寄与している<sup>5)</sup>。(2) の化学的不斉合成に関する研究<sup>6)</sup> に関しては、ここ10数年の間に爆発的とも言える進歩、発展を遂げており、その研究成果が光学活性医薬品、農薬、香料などの製造工程に取り入れられ工業的実用化に至ったケースも少なくない。近年開発された化学的不斉合成法を挙げれば、例えば、Sharpless 不斉エポキシ化反応<sup>7)</sup> や、Evansらによって開発されたキラルオキサゾリジン環を不斉補助基として用いる不斉アルキル化反応<sup>8)</sup>、及びジアステレオ選択的アルドール反応<sup>9)</sup>、不斉配位子を有する遷移金属触媒を用いる不斉還元及び酸化<sup>10)</sup>、あるいは、ルイス酸触媒下での不斉転移並びに不斉プロトン化<sup>11)</sup> などが汎用性、効率の点で実用性が高い代表的な例として挙げられる。また、(3) の代表例としてリパーゼを中心とした酵素を触媒として用いる生化学的不斉合成法<sup>12)</sup> が挙げられる。この方法は、極低温、禁水、脱気などの苛酷な反応条件を必要とせずに、穏やかな反応条件で高い選択性が得られることや、優れた基質特異性、安定性、経済性などの利点に加えて、生体触媒にもかかわらず滅菌等の煩雑な操作が不要で一般の化学試薬と同様に取り扱うことができることから注目を集めてきている。一般に、酵素反応は基質特異的であることから、その適用範囲に限界があり、酵素を有機合成に応用する場合には最大の欠点となっている。しかしながら、近年酵素を利用する有機合成的手法の爆発的進歩により、現在では、一部の酵素においては、酵素反応メカニズムの解明、さらには酵素の遺伝子情報の改変<sup>13)</sup> まで行われるようになってきている。今や、酵素は、光学活性体を得るための実用的な手法の一つとして、

また、不斉合成試薬の一つとして定着してきている<sup>14)</sup>。

このような背景のもとに、著者は (3) に示した酵素を用いる生化学的不斉合成法を、有機合成、特に生理活性を有する光学活性化合物、特に微量天然物の不斉全合成へ活用することを考えた。酵素として有機溶媒中で機能するリパーゼに着目した。リパーゼは、有機溶媒中で活性を保持し、加水分解の逆のトランスエステル化が進行すること<sup>15)</sup>、そしてトランスエステル化には酢酸ビニル等の活性エステル<sup>16)</sup>が有効に機能することが見いだされており、有機溶媒中でのラセミの二級アルコールに対するリパーゼの不斉アセチル化反応が、光学分割に極めて有効であるとの数多くの研究が行われている<sup>17)</sup>。それらの反応は様々な基質、酵素を用いて検討されており、特に、lipase PS (lipase from *Pseudomonas cepacia*) を用いる二級アルコールの不斉アセチル化反応は、その立体選択性を論ずる反応モデルが3つのグループによって提唱されており<sup>18)</sup>、R-優先的に進行することが報告されている。事実、リパーゼ PS の結晶構造、阻害剤との結合様式を明確にすることにより、その選択性が解明されている<sup>19)</sup>。(scheme 1)

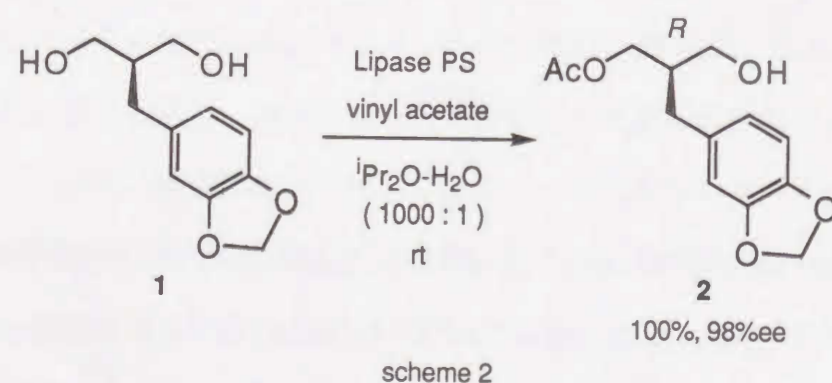


また、ラセミの二級アセテートに対するリパーゼによる不斉加水分解反応を利用する光学分割も、多くの基質、酵素を用いて研究されている<sup>17)</sup>。これらの反応は、主として水溶液中で行われ、系中に水が大量に存在するために逆反応であるトランスエステル化が起こらない。この反応においては、酢酸が生成し系内の pH がさがるので、これを防ぐために通常、溶媒として緩衝液を使用するか、あるいは反応の進行に従ってアルカリを添加している。基質の水に対する溶解性が問題となる場合には、反応溶媒への DMSO

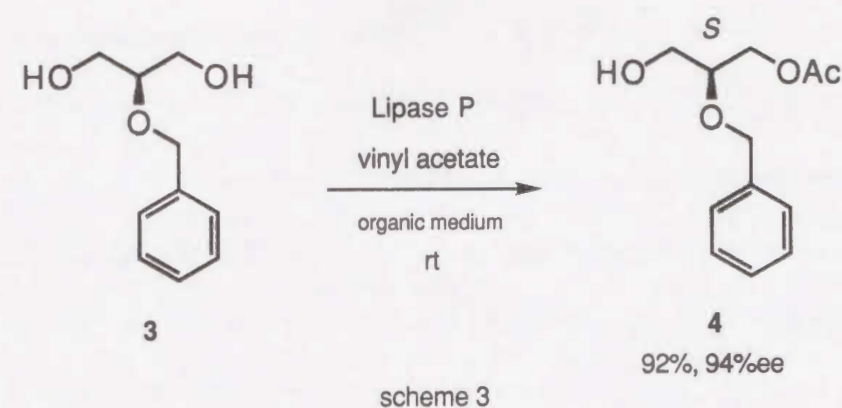


等の非プロトン性極性溶媒の添加が行われている。しかしながら、上記二つの反応は、いずれも光学分割法であるため、望む絶対立体配置を持つキラル化合物を、最高でも50%の化学収率でしか得られないという欠点を有している。従って、両エナンチオマーが必要な場合を除いて、効率的であるとは言えない。

この欠点は、基質に $\sigma$ -対称ジオールを用いる不斉アセチル化反応、あるいは、 $\sigma$ -対称ジアセテートを用いる不斉加水分解反応を行えば克服できる<sup>20)</sup>。例えば、伊藤ら<sup>21)</sup>は、リグナン骨格の不斉合成において、 $\sigma$ -対称ジオールの不斉アセチル化反応を報告している。彼らはプロキラルな2-ベンジル-1,3-プロパンジオール(1)を基質として用い、lipase PS による不斉アセチル化を行い、100%の化学収率、98%の光学純度でキラルモノアセテート(2)を得ている。この際に反応溶媒としてジイソプロピルエーテルを用いることが必須であり、他の溶媒(ヘキサン、THF、酢酸ビニルなど)を使用すると収率、光学純度が低下する。さらにジイソプロピルエーテル中に痕跡量の水(1000:1)が存在すると、反応速度を劇的に高めることができる。この水の添加による反応加速の理由は、明確には説明されていないものの、溶媒の選択が酵素を用いる不斉アセチル化には極めて重要であることを示唆している。(scheme 2)

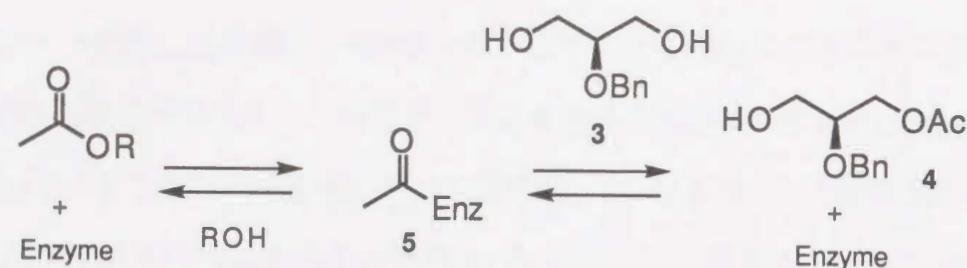


また、阿知波ら<sup>22)</sup>は、2-O-ベンジルグリセロール(3)を基質としてAmano lipase P (from *Pseudomonas fluorescens*)を用いる不斉アセチル化反応を活用して、92%の化学収率、94%の光学純度で(S)-2-O-ベンジルグリセロール-1-アセテート(4)を合成している。この際にアセチル化剤として酢酸ビニルを使用することが化学収率の向上に必要であり、他のアセチル化剤(酢酸エチル、酢酸ブチル、酢酸イソブチル、酢酸ベンジル等)を用いた場合は、収率が大幅に低下している(4-28%)。(scheme 3)



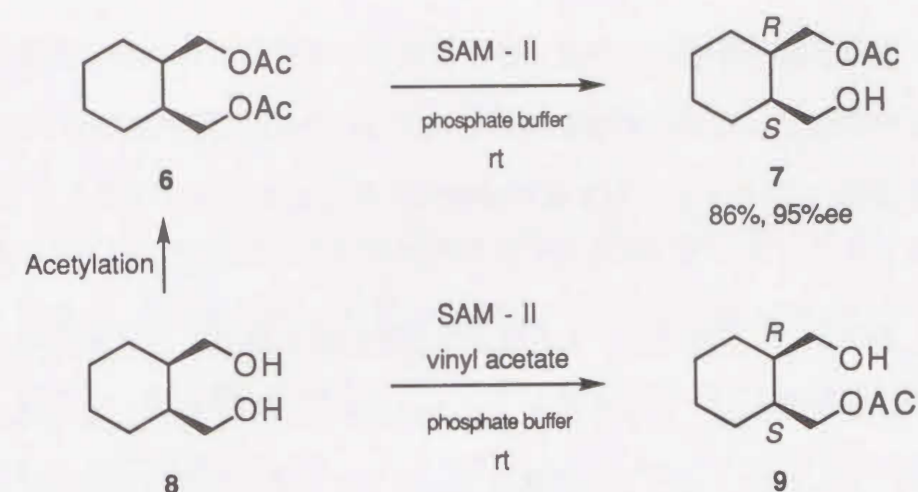
この酢酸ビニルのようなエノールエステルをアセチル化剤として使用する利点は、以下のように説明されている<sup>16)</sup>。すなわち、有機溶媒中でリパーゼとアセチル化剤(AcOR)を反応させるとアシル酵素中間体(5)を形成し、このものに原料のアルコール(3)が攻撃すると新しいアセテート(4)が生成する。この反応は可逆であるので、逆反応を阻止する必要がある。つまり、アセチル化剤として酢酸ビニルを使用すると、生成するROHはエノール( $\text{CH}_2=\text{CHOH}$ )となるため、アセトアルデヒドに異性化し(5)に対する求核性を失う。従って反応系内において原料のアルコール(3)のみが求核剤として働き、この反応が一方向的に進行することになる。(scheme 4)





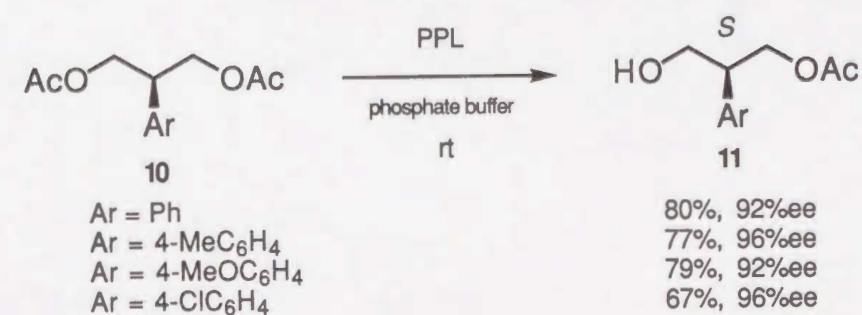
scheme 4

$\sigma$ -対称ジアセテートの不斉加水分解反応の例としては、Schneider ら<sup>23)</sup>のアセトキシシクロヘキサンジメタノール(6)を基質とするSAM-II (from *Pseudomonas sp.*) による不斉加水分解反応が挙げられる。この例では、(1*R*,2*S*)-モノアセテート(7)が86%の化学収率、95%の光学純度で得られている。同時に、シクロヘキサンジメタノール(8)を基質とするSAM-II (from *Pseudomonas sp.*) による不斉アセチル化反応も検討されており、85%の化学収率、95%の光学純度で(7)の対掌対である(1*S*,2*R*)-モノアセテート(9)が得られている。このように同一酵素を用いて不斉加水分解反応と不斉アセチル化反応を行えば、相補的に両エナンチオマーを得ることができるという知見は、Guanti らの報文<sup>24)</sup>においても述べられており、このことは、全ての基質、酵素において確立されている<sup>25)</sup>。従って一つの $\sigma$ -対称ジオールから同一酵素を用いることにより、高い光学純度でキラルモノアセテートの両対掌体へ変換することが可能であることを示している。(scheme 5)



scheme 5

Guanti ら<sup>26)</sup> は、様々な2-アリール-1,3-ジアセトキシプロパン(10)を基質としてPPL (Porcine pancreas lipase) を用いる不斉加水分解反応を行い、67-80%の化学収率、92-96%の光学純度で、*S*配置を有するキラルモノアセテート(11)を合成している。彼らは、PLE (Pig liver esterase)、CCL (lipase from *Candida cylindracea*) を用いる不斉加水分解反応も検討しているが、どちらの酵素においても、PPL を凌ぐ良好な結果は得ていない。この酵素反応の結果は、2-アリール-1,3-ジアセトキシプロパンに対して、PPL が広い基質特異性、および優れた立体選択性を有する酵素であることを示している。(scheme 6)



scheme 6



以上述べてきた事実を背景に、今回、著者は種々の生理活性化合物、とりわけ微量活性天然物の不斉合成に、リパーゼを用いる  $\sigma$ -対称ジオールに対する不斉アセチル化反応あるいは  $\sigma$ -対称ジエステルに対する不斉加水分解反応を活用することを目的に研究を展開した。

以下、第一章において、PLE による不斉加水分解反応を活用する不斉四級炭素の構築と海産フラノセスキテルペノイドのキラル全合成研究について述べ、第二章においてはリパーゼを用いる  $\sigma$ -対称ジオールの酵素化学的不斉アセチル化反応の確立と種々の生理活性化合物の不斉合成への展開について詳述する。

## 第一章 海産フラノセスキテルペノイドのキラル全合成と絶対立体構造の決定

### 第一節 生体触媒を活用する Left-hand segment の合成

近年、強力な抗菌・抗腫瘍等の活性を有する医薬資源の探索を目的に、陸上動植物のみならず、海藻類、海綿動物ならびに原索動物などの海洋生物資源に関する研究が盛んに行われている<sup>27)</sup>。1992 年、小林らは、アラビア海産海綿 *Fasciospongia cavernosa* より、炭素21個からなる化合物を単離し、スペクトルデータより、その構造を(12)のように決定した<sup>28)</sup>。これは、先に伏谷らにより伊豆半島産海綿動物 *Spongionella* sp. から<sup>29)</sup>、ほぼ同時に小林らにより沖縄産海綿動物 *Hippospongia* sp. から<sup>30)</sup> それぞれ独立に単離構造決定され、ヒト受精卵の細胞分裂阻害、抗癌薬ならびにグラム陽性菌に対する抗菌作用などの活性を持つことが示された海産セスタテルペン hippospongin (okinonellin A) と類似の融合フラン環を含む構造を有していることが明らかにされた。しかしながら、hippospongin と同様、唯一存在する融合フラン環上の不斉四級中心の絶対配置に関しては不明であった。また、(12)と同時に単離された S 配置を有する鎖状二級アリルアルコール体(13)が、その生合成前駆体と考えられていることに加えて、hippospongin との生合成的関連、さらには両者が artifact である可能性も示唆されており、(12)に潜在する生理活性とも併せて興味深い天然物である。そこで著者は、これらの点の解明と存在する不斉四級炭素の絶対配置の決定を目的に、(12)のエナンチオ選択的全合成研究を計画した。(figure 1)

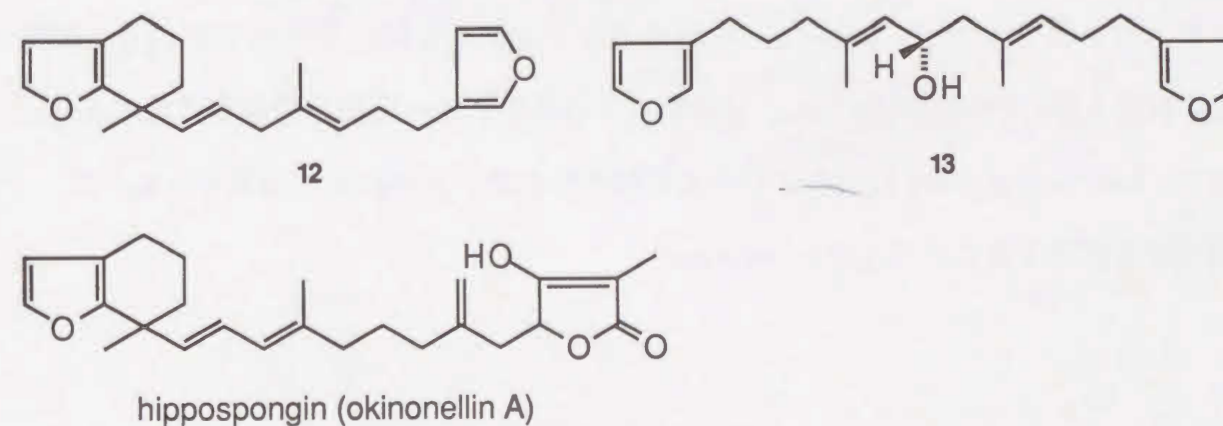
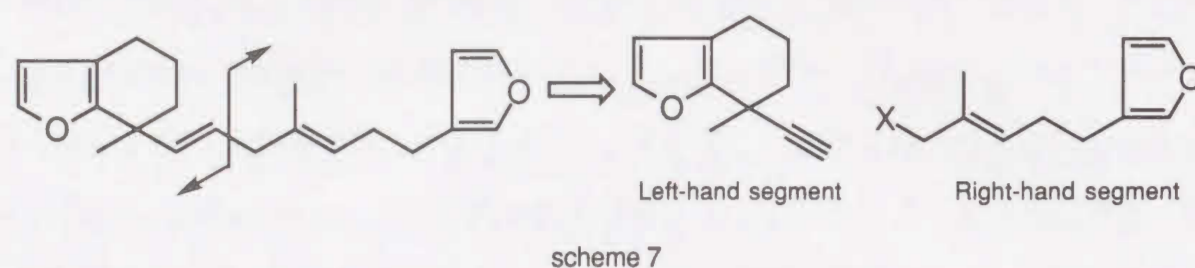


figure 1



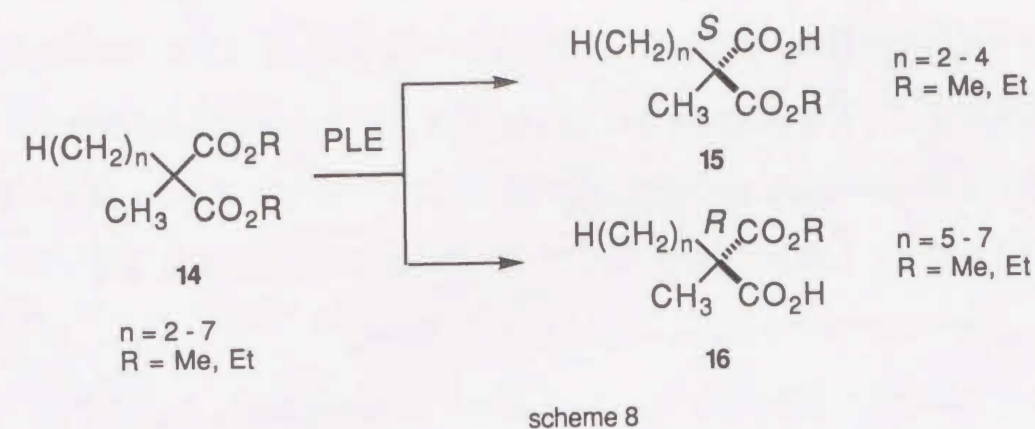
合成計画としては、フラノテルペン (12) を融合フラン環を含む Left-hand segment とモノ置換フランの Right-hand segment に二分し、各々の segment を合成した後に、両者を連結する集約的な方法を採用することを基本戦略とした。(scheme 7)



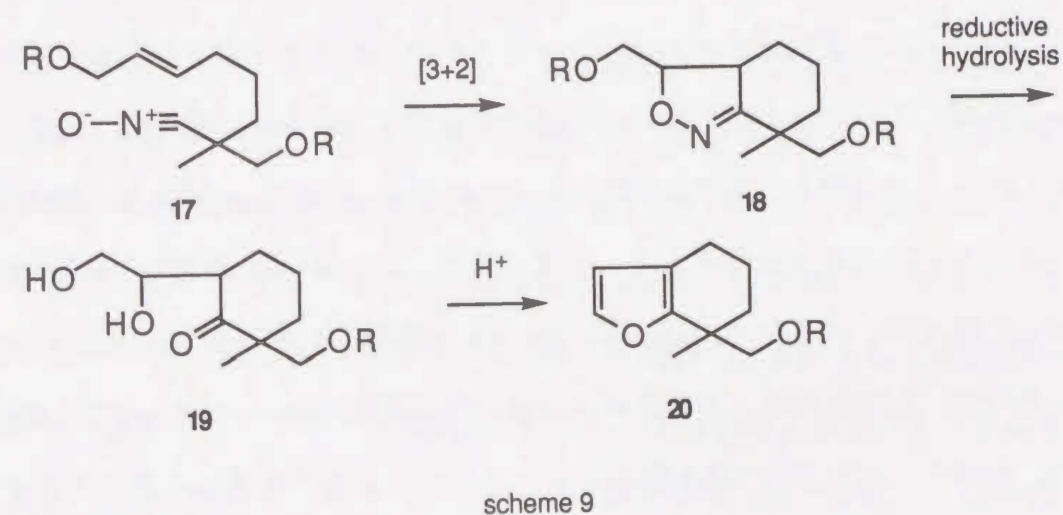
この Left-hand segment の合成を行う際の課題は、(1) 存在する不斉四級炭素の絶対配置を任意に (特に絶対配置が明らかになった形で) 制御できる高エナンチオ選択的手法を確立し、(2) これを高効率の炭素骨格構築法と組み合わせて汎用性のある合成ルートを開拓する、という二点であると考えた。

第一の課題に対して著者は、先の総論で述べたように、まずプロキラル化合物から生体触媒を活用し光学活性化合物への変換を用いることを考えた。

今回、その中で PLE (pig liver esterase) を用いるプロキラルジエステルの不斉加水分解法<sup>31)</sup>に着目した。この手法に関しては、scheme 8 に示すように、四級中心を有する種々のプロキラルジエステル (14) の PLE を触媒とする加水分解の興味深い例が報告されている<sup>32)</sup>。すなわち、基質のアルキル鎖が短鎖 ( $n=2-4$ ) の場合、*S* の絶対配置を持つキラル半エステル (15) が、長鎖 ( $n=5-7$ ) の場合には *R* の絶対配置を有する (16) が高い光学純度 (73 - 90% ee) で得られ、経験的にはあるが絶対配置の予測も可能である。従って、Left-hand segment に存在する不斉四級炭素を高い光学純度で構築するために、この方法を採用することにした。(scheme 8)



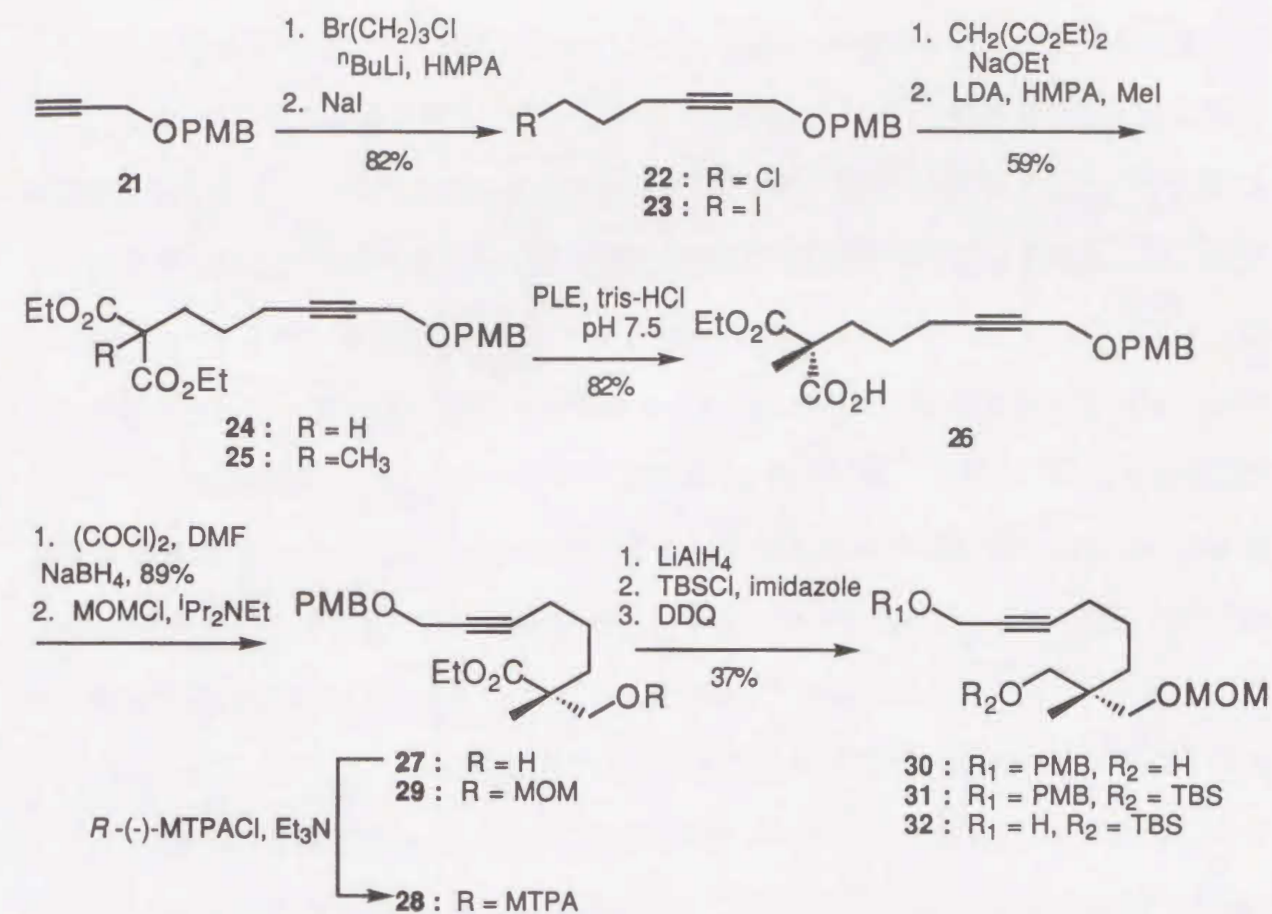
第二の課題である炭素骨格の構築に関しては、以前に著者らの研究室で開発したニトリルオキシドの分子内[3+2]付加環化反応を経る融合フラン環構築法<sup>33)</sup>を活用することにした。この反応は、分子内にアリルアルコール単位とニトリルオキシドを有する化合物 (17) の分子内[3+2]付加環化反応によりイソキサゾリン (18) を得、これを還元的加水分解に付し  $\beta, \gamma$ -ジヒドロキシケトン (19) へと導いた後、酸処理することにより、環化、脱水を経て融合フラン (20) が得られるというものである。(scheme 9)





以上に述べた二つの戦略、すなわち、不斉四級炭素構築法と融合フラン環構築法を組み合わせて用いることによってLeft-hand segment のエナンチオ選択的合成を行うことにした。一方、Right-hand segment の合成は、市販の3-フルアルデヒドより、通常の増炭反応を経て行うものとし、最後に両者のカップリングによって目的とする海産フラノテルペン(12)の全合成が達成できるものと考えた。

このような基本戦略に従い、まずLeft-hand segment の合成を検討した。まず *p*-メトキシベンジル基で保護した3-ブチン-1-オール(21)<sup>34)</sup>のリチウムアセチリドを1-プロモ-3-クロロプロパンでアルキル化後、生じた塩素体(22)をヨウ化ナトリウムを用いてヨウ素体(23)へと2工程82%の収率で変換した。続いて、マロン酸ジエチルと縮合し(24)とした後、LDAを塩基として用いるメチル化により酵素反応の基質となるジエステル(25)を(23)から59%の収率で導いた。これを tris-HCl buffer 中、PLE を用いる不斉加水分解<sup>32)</sup>に付したところ、半エステル(26) {[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> +3.6° (c=1.01, CHCl<sub>3</sub>)} が82%の収率で得られた。絶対立体配置に関しては、文献例<sup>32)</sup>に従い *R* 配置であると予測した。また、光学純度については、この段階で決定することは出来なかった。そこで、以下のような化学変換を行った後に Mosher 法<sup>35)</sup>により決定した。すなわち、藤沢らの方法<sup>36)</sup>に従い(26)を塩化オキサリル、ジメチルホルムアミドおよび水素化ホウ素ナトリウムで処理しアルコール体(27)へと89%の収率で変換した。続いてこれを MTPA エステル(28)へと変換し、<sup>1</sup>H-NMR スペクトルによって>95% eeであると決定した。尚、ジエステル(25)の水素化アルミニウムリチウムでの還元により得られるプロキラルジオールの種々のリパーゼ(Lipase AK, PS etc.)を用いる不斉アセチル化についても検討を加えたが、光学活性モノアセテートは低い光学純度(0%~16% ee)でしか得られなかった。続いて、(27)の一級水酸基をメトキシメチル基で保護した後、エステル部分を水素化アルミニウムリチウムで還元し、生ずる水酸基をシリルエーテルとして保護し(31)へと誘導した。次いで *p*-メトキシベンジル基を DDQ を用いて脱保護<sup>37)</sup>し、アルコール(32) {[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> +3.35° (c=0.90, CHCl<sub>3</sub>)} を(27)より総収率37%で合成した。(scheme 10)

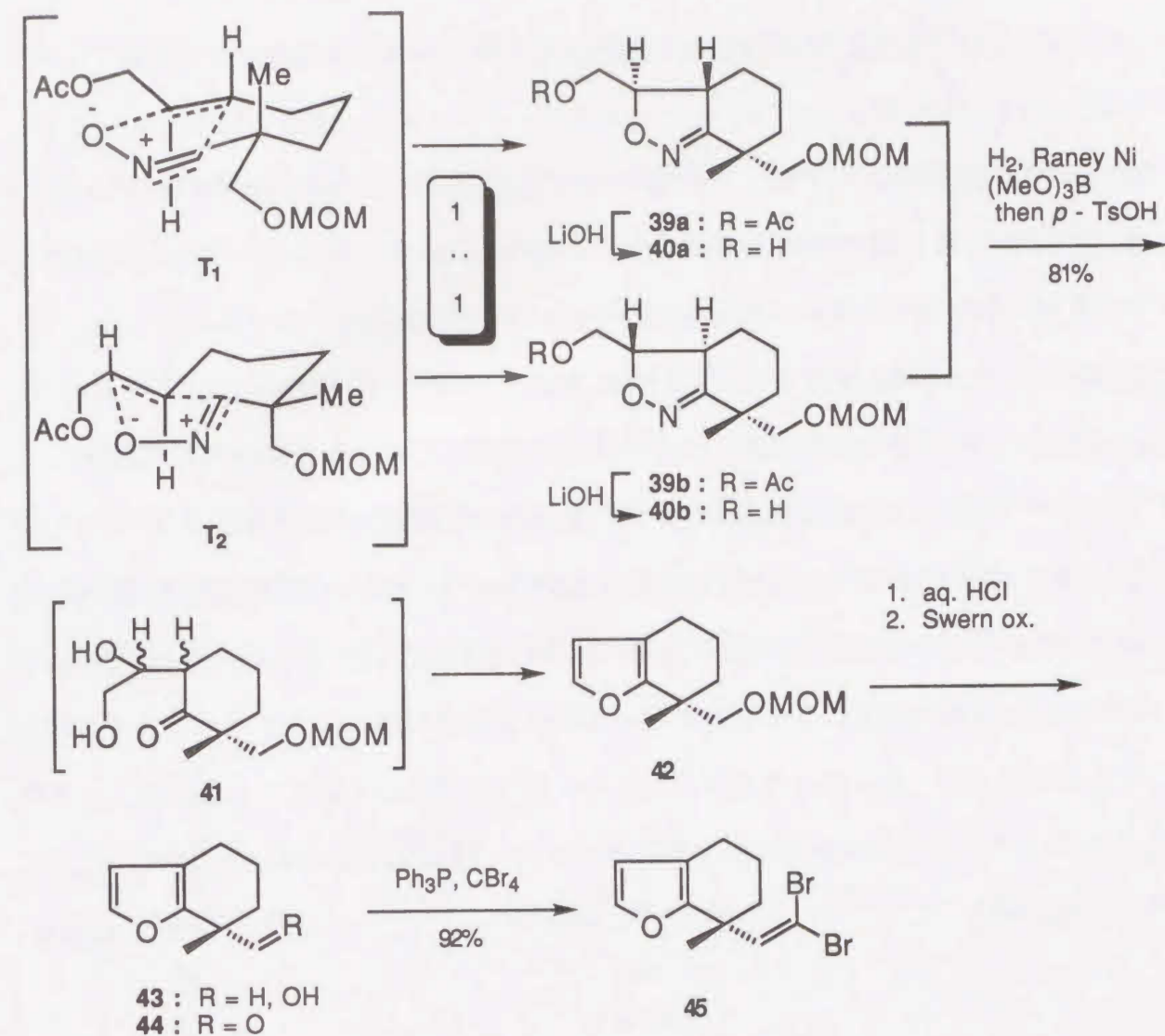
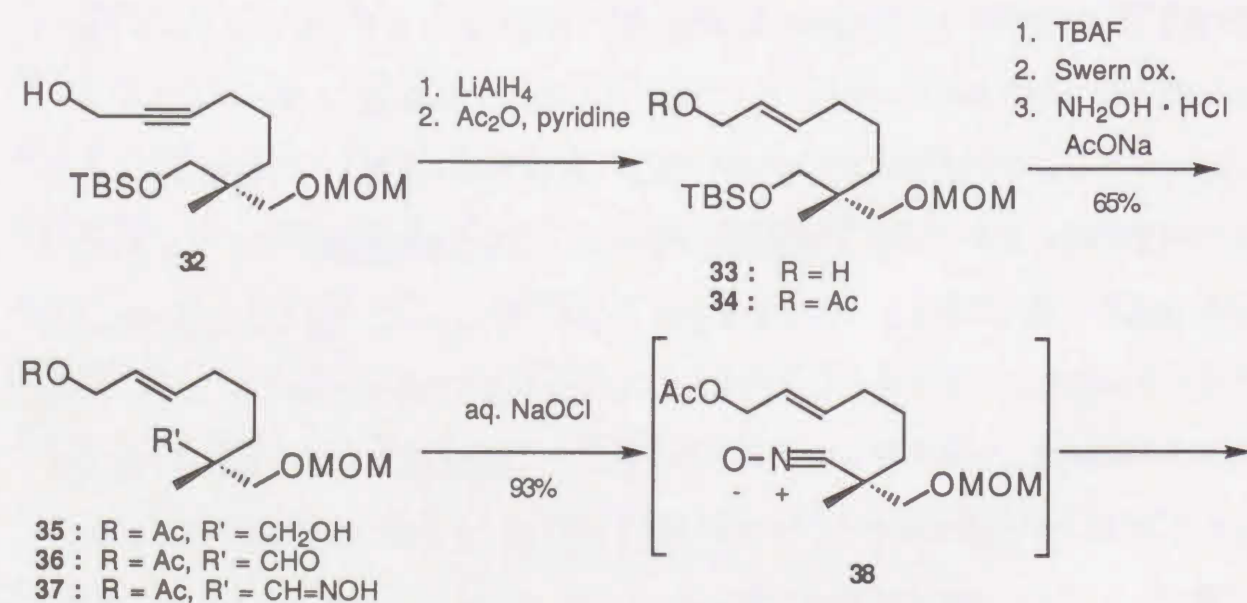


scheme 10

続いてプロパルジルアルコール部を水素化アルミニウムリチウムを用いて還元し、*trans*-アリルアルコール(33)へと導き、一級水酸基をアセテートとして保護し(34)とした。続いて脱シリル化、Swern 酸化、酢酸ナトリウム存在下、ヒドロキシルアミン塩酸塩を用いるオキシム化と連続的に反応を行うことによりオキシムアセテート(37)へと(32)から総収率65%で導いた。このものの生成は<sup>1</sup>H-NMR スペクトルにおいて、 $\delta$  7.36 にオキシムの CH プロトンのシグナルが1H相当の一重線として観察されることにより確認した。次いで(37)を塩化メチレン中、7%次亜塩素酸ナトリウム水溶液を用いて室温にて酸化<sup>38)</sup>するとニトリルオキシド(38)が *in situ* に生成し、分子内[3+2]付加環化反応が進行しイソキサゾリン(39a, 39b)が分離不能な1:1のジアステレオマー混合物として93%の収率で得られた。その生成比は、<sup>1</sup>H-NMR スペクトルにおいて、 $\delta$  1.23と1.32にメチル基に基づくシグナルが計3H相当、また $\delta$  3.35と3.37にメトキシ基に基づくシグナルが計3H相当、さらに、 $\delta$  4.61と4.66にメトキシメチル基のメチレ



ン水素に基づくシグナルが計 2 H 相当、全て 1:1 の一重線として観察されることにより確認した。この結果は、[3+2] 付加環化における可能な二種の遷移状態 ( $T_1$ ) と ( $T_2$ ) の間に、ほとんどエネルギー差がないことを示している。ここで新たに生成する二個の不斉中心は、最終的にフラン環を形成すれば消失するため、混合物のまま次の反応に用いることにした。イソキサゾリン (39a, 39b) をアルカリ加水分解に付しアルコール (40a, 40b) へと変換後、ラネーニッケルを触媒として用いホウ酸トリメチル存在下、還元的加水分解<sup>39)</sup>に付し、得られる  $\beta,\gamma$ -ジヒドロキシケトン (41) を単離することなく直ちに one-pot で触媒量の *p*-トルエンスルホン酸で処理したところ、*R* 配置を有する融合フラン体 (42) が (39a, 39b) より 3 工程 81% の収率で得られた。本化合物の生成は、<sup>1</sup>H-NMR スペクトルにおいて、 $\delta$  6.16 と 7.24 にフラン環上の水素に基づくシグナルがそれぞれ 1 H 相当、 $J = 2.0$  Hz の二重線として観察されること、さらに mass スペクトルにおいて  $m/z$  210 に分子イオンピークが見られることにより確認した。続いて、(42) を酸加水分解反応に付しメトキシメチル基を除去後、Swern 酸化によりアルデヒド (44) とした後、トリフェニルホスフィン、四臭化炭素を用いてジブromoオレフィン化<sup>40)</sup>を行い、(42) より 92% の収率で Left-hand segment となる (45) を合成することができた。(scheme 11)



scheme 11

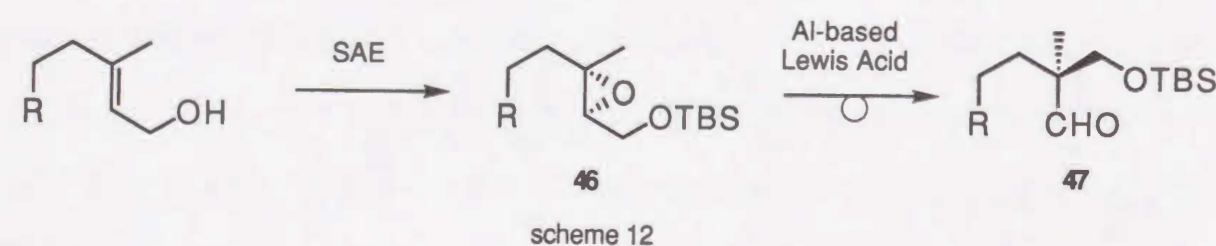
以上述べた Left-hand segment の合成ルートは、収率において若干の改善の余地を残したので、より効率的なルートの探索を目的に別法の検討を行なうことにした。



## 第二節 エポキシシリルエーテルの転移反応を経る Left-hand segment の合成

第一節で述べた合成ルートは、工程数においては満足がいくものの収率の点で改善の余地があったので、この問題を解決するため、山本らによって開発されたキラルエポキシドのルイス酸触媒による転移反応<sup>41)</sup>を活用することを考えた。

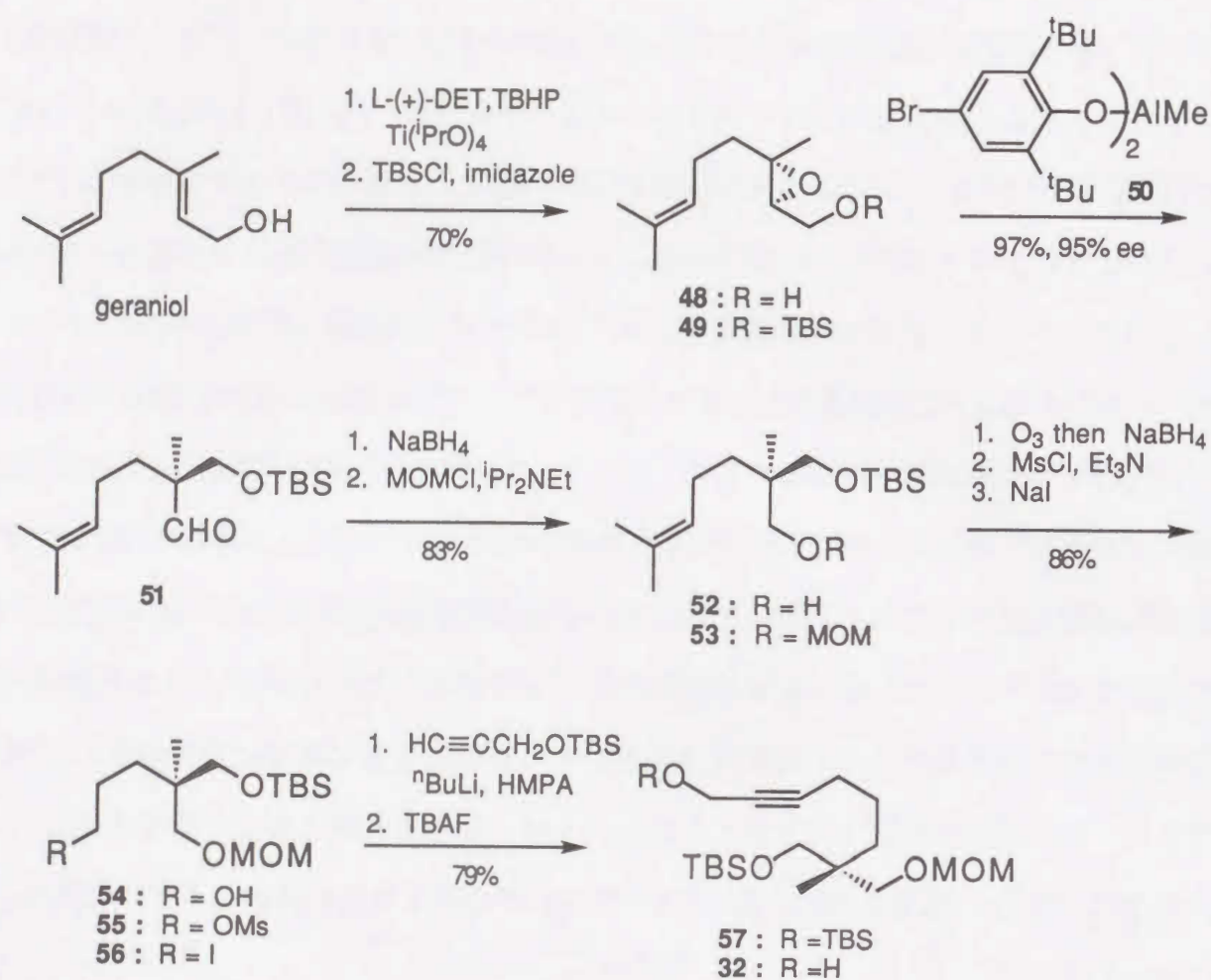
この反応は、Sharpless 不斉エポキシ化反応 (SAE)<sup>7)</sup>を経て得られるエポキシシリルエーテル (46) を、触媒量の有機アルミニウム系ルイス酸で処理すると立体配置の反転を伴うエポキシ転移反応が起こり、エナンチオ選択的に不斉四級炭素を有するアルデヒド (47) が高い光学純度と化学収率で得られるというものである。この反応の最大の特徴は両エナンチオマーを高光学純度で任意に得ることができ、大量合成も容易であるという点である。(scheme 12)



そこで、この転移反応を活用する新たな Left-hand segment の合成ルートの確立を目指し検討を行なうことにした。山本らの方法に従い、geraniol を *L*-(+)-酒石酸ジエチルを用いる SAE に付した後、シリル化し70%の収率で (2*S*, 3*S*)-エポキシシリルエーテル (49) を合成した。これを2当量のトリメチルアルミニウムと4当量の4-プロモ-2,6-ジ-*tert*-ブチルフェノールにより *in situ* に生成する methylaluminium bis (4-bromo-2,6-di-*tert*-butylphenoxide) (50) を用いて処理すると、立体配置の反転を伴って転移が起こり不斉四級炭素を有するアルデヒド (51) が97%の収率で得られた。このものの光学純度は SAE で構築した光学純度を完全に保持しており、文献例<sup>41b)</sup>に従い 95% ee であると決定した。尚、この転移反応をアルミニウム試薬を触媒量用いて行くと光学純度、収率共に

若干低下するため量論量用いる方法で行った。これを水素化ホウ素ナトリウムで還元後、メトキシメチル化を行ない、メトキシメチルエーテル (53) を (51) から83%の収率で得た。次いで (53) のオレフィン部をオゾン分解後、水素化ホウ素ナトリウムで還元することによりアルコール (54) とし、メシル化、ヨウ素化を経てヨウ素体 (56) へと (53) から3工程 86%の収率で導いた。これをプロパルギルアルコールのシリルエーテル<sup>42)</sup>と <sup>t</sup>BuLi より生成したリチウムアセチリドとカップリングさせた後、1当量のフッ化テトラブチルアンモニウムを用いてプロパルギルシリルエーテル部分を選択的に脱シリル化し、アルコール (32) を (56) から79%の収率で得た。これは、先に第一節で合成した標品と諸スペクトルデータおよび比旋光度  $[\alpha]_D^{+3.33^\circ}$  ( $c = 2.10$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) の値が完全に一致した。特に比旋光度の符号が+であることから PLE による不斉加水分解で生成した不斉中心の絶対配置は先例からの予測通り *R* であると決定することができた。以上述べた転移反応を経る合成ルートは、化合物 (32) までを比較すると10工程 38%であり、酵素法の10工程 13%に対し収率の点で改善をはかることができた。(scheme 13)

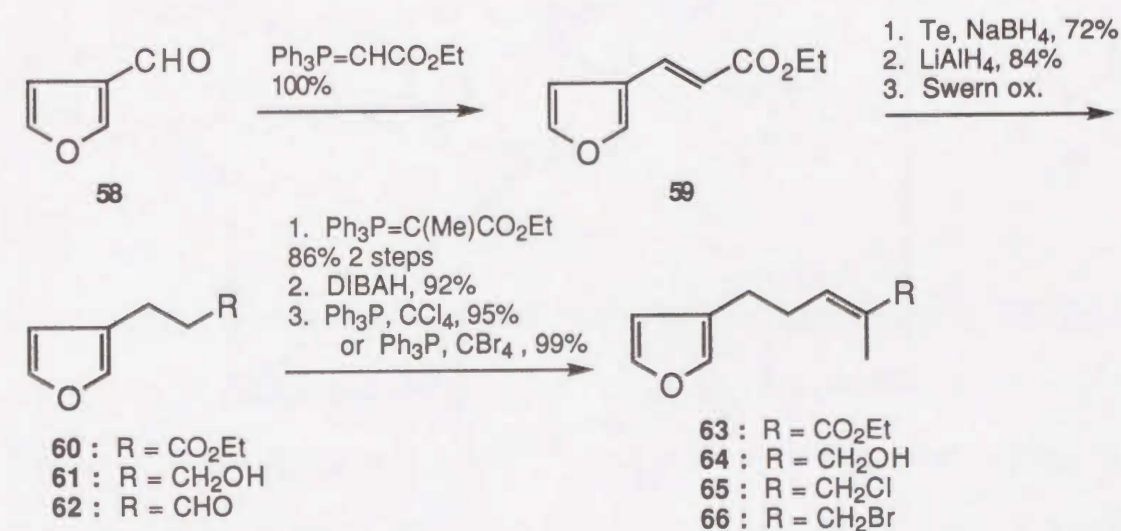




scheme 13

### 第三節 Right-hand segment の合成と全合成の完結

Right-hand segment の合成は、市販の 3-フルアルデヒド (58) を出発原料に用いて行った。まず、(58) をエチルトリフェニルホスホリルアセテートを用いて Wittig 反応を行ない、 $\alpha, \beta$ -不飽和エステル (59)<sup>43)</sup> へと定量的に変換後、共役二重結合の還元を通常 of 接触水素化により行ったが、フラン環まで還元された生成物も得られ望むエステル (60) の収率が満足のいくものではなかった (56%) ため、NaTeH<sup>44)</sup> を用いる共役二重結合の還元を試みた。その結果、(60)<sup>45)</sup> を 72% の収率で導くことが出来た。続いて水素化アルミニウムリチウムで還元後、Swern 酸化を行ないアルデヒド (62) とし、精製することなく直ちにエチル 2-トリフェニルホスホリルプロピオネートを用いる Wittig 反応に付し、*E* 配置を有する  $\alpha, \beta$ -不飽和エステルへと変換した。これを、DIBAH を用いて還元し、アリルアルコール (64)<sup>46)</sup> へと (60) より 76% の収率で導き、さらにトリフェニルホスフィン、四塩化炭素で処理することにより対応する塩化物 (65)<sup>47)</sup> へと 95% の収率で導いた。また、アリルアルコール (64) をトリフェニルホスフィン、四臭化炭素で処理することにより、臭素体 (66) へ 99% の収率で導き、二種の Right-hand segment の合成を行った。(scheme 14)

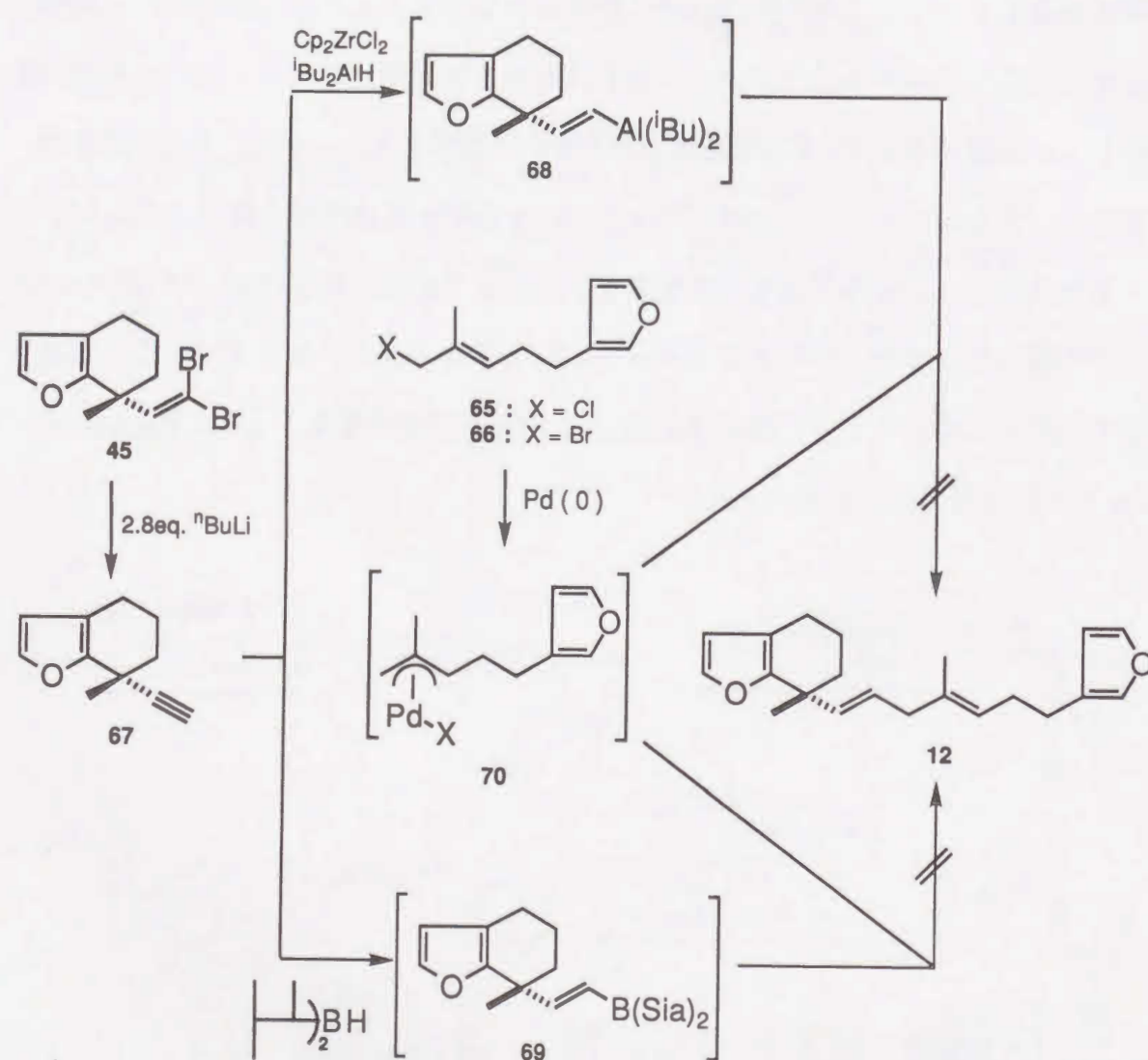


scheme 14



以上のようにして両セグメント(45)及び(65)、(66)を合成できたので、次に、そのカップリングを検討した。

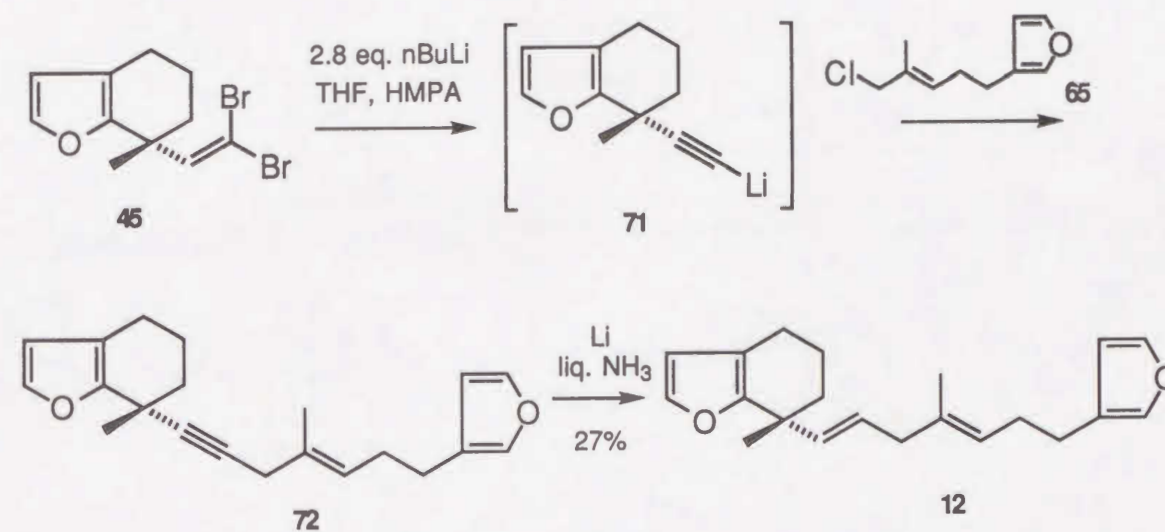
ジプロモオレフィン体(45)を<sup>n</sup>BuLiで処理してアセチレン体(67)へと導き、これに対して根岸らによって開発された方法<sup>48)</sup>に従いジシクロプロピルジルコノセンジクロライドとDIBAHを反応させアルケニルアラン(68)へ、また鈴木法<sup>49)</sup>を用いてアルケニルボラン(69)へと各々変換した後、(65)あるいは(66)と0価のパラジウムより導いたパラジウム錯体(70)とそれぞれのカップリングを試みたが、いずれの場合も目的とする(12)は全く得られず、複雑な混合物が得られたにとどまった。(scheme 15)



scheme 15

そこで、以下に示すようなone-pot法による変換を検討することにした。

すなわち、ジプロモオレフィン体(45)を<sup>n</sup>BuLiで処理して*in situ*に得られるリチウムアセチリド(71)に直接塩素体(65)を反応させ、エンイン体(72)を合成した。一方、臭素体(66)を用いて同様の処理を行ったところ、(72)は全く得られず複雑な分解物を与えたにとどまった。続いて、(72)の三重結合を液体アンモニア中、金属リチウムを用いるBirch還元条件<sup>50)</sup>で処理したところ、目的とする(12)を(45)より2工程27%の収率で得ることができた。このものの<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、および、massスペクトルデータは、天然物のそれらと完全に一致したことにより、ここにフラノテルペン(12)の初めての不斉全合成が完成した。(scheme 16)



scheme 16

ここで、合成品(>95% ee)の比旋光度{[α]<sub>D</sub> -9.6° (c=0.5, CHCl<sub>3</sub>)}を測定したところ、報告されている天然物のそれ{[α]<sub>D</sub> +5° (c=0.88, CHCl<sub>3</sub>)}<sup>28)</sup>とは逆の符号であることから、天然物の絶対配置は*S*であると決定することができた。また合成品と天然物のCDスペクトルを測定したところ、それぞれ222 nmにおいて正のコットン効果(Δε = +6.7)と負のコットン効果(Δε = -2.1)を示した。比旋光度の絶対値とCDスペク



トルにおける  $\Delta\epsilon$  の値より、天然物の光学純度は約 1/2 から 1/3 であり、天然物は一部ラセミ化していることが明らかになった。(figure 2)

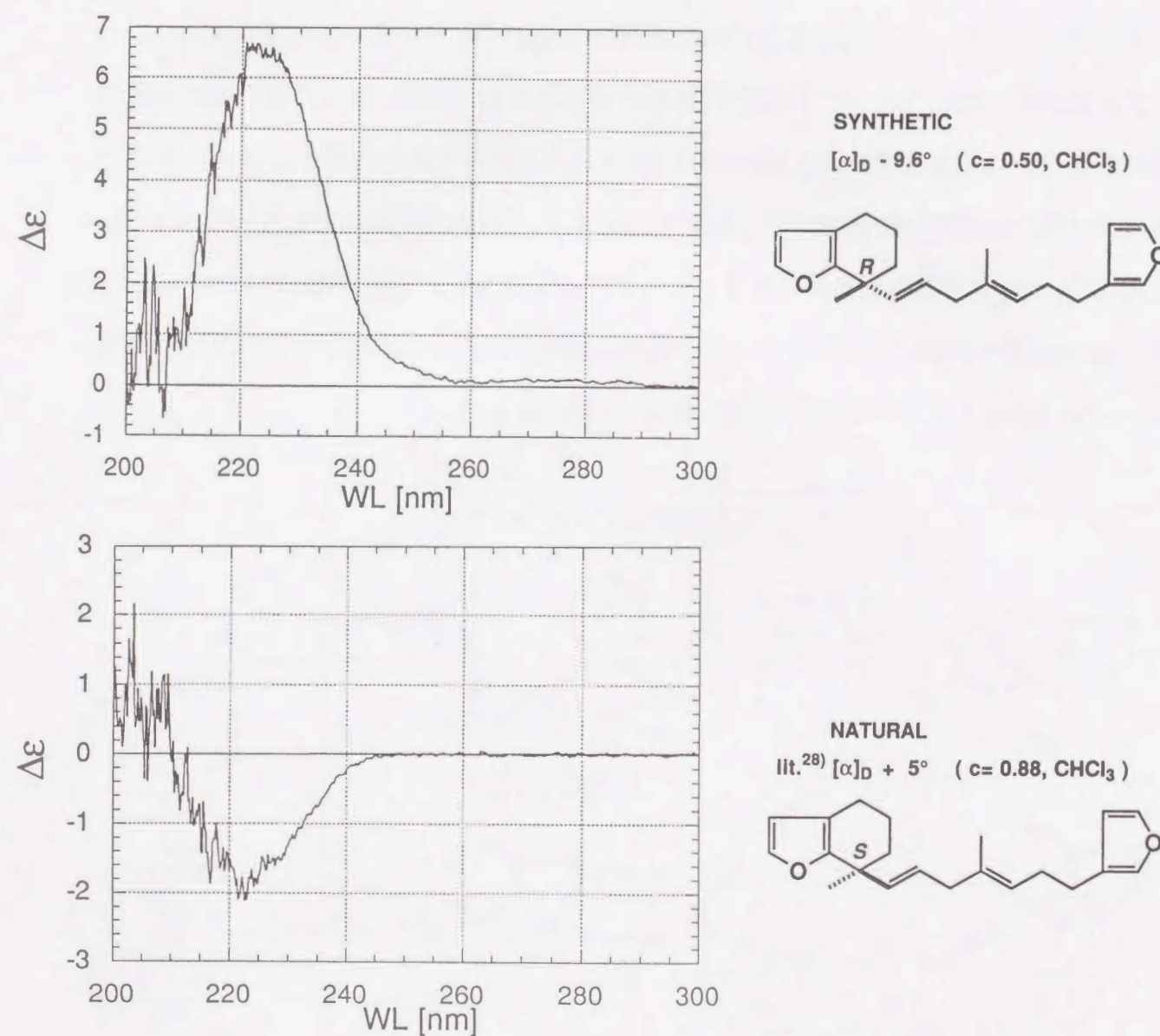
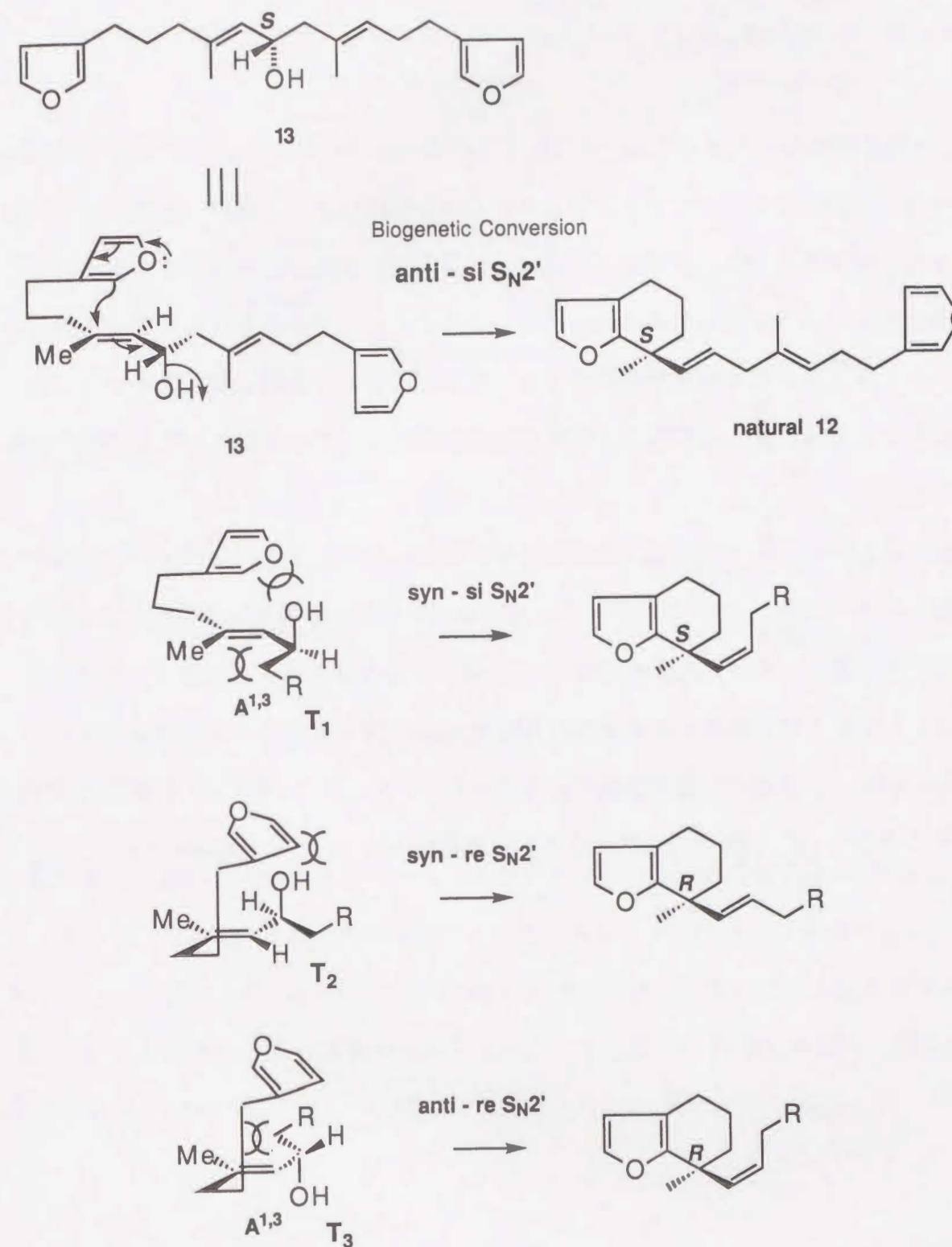


figure 2

また、鎖状生合成前駆体と考えられているアルコール(13)の絶対配置が *S* であるという小林らの報告<sup>28)</sup>を考慮すれば、生合成的には(13)から(12)への変換は、(13)におけるオレフィンの *si* 面からの分子内 *anti* 型  $S_N2'$  閉環<sup>51)</sup>を経ているものと推測できる。これは考えられる他の三種の遷移状態( $T_1$ )、( $T_2$ )及び( $T_3$ )は、アリリック-1,3-ストレン<sup>52)</sup>などの立体反発のためいずれも不利であると思われるためである。

(scheme 17)



scheme 17

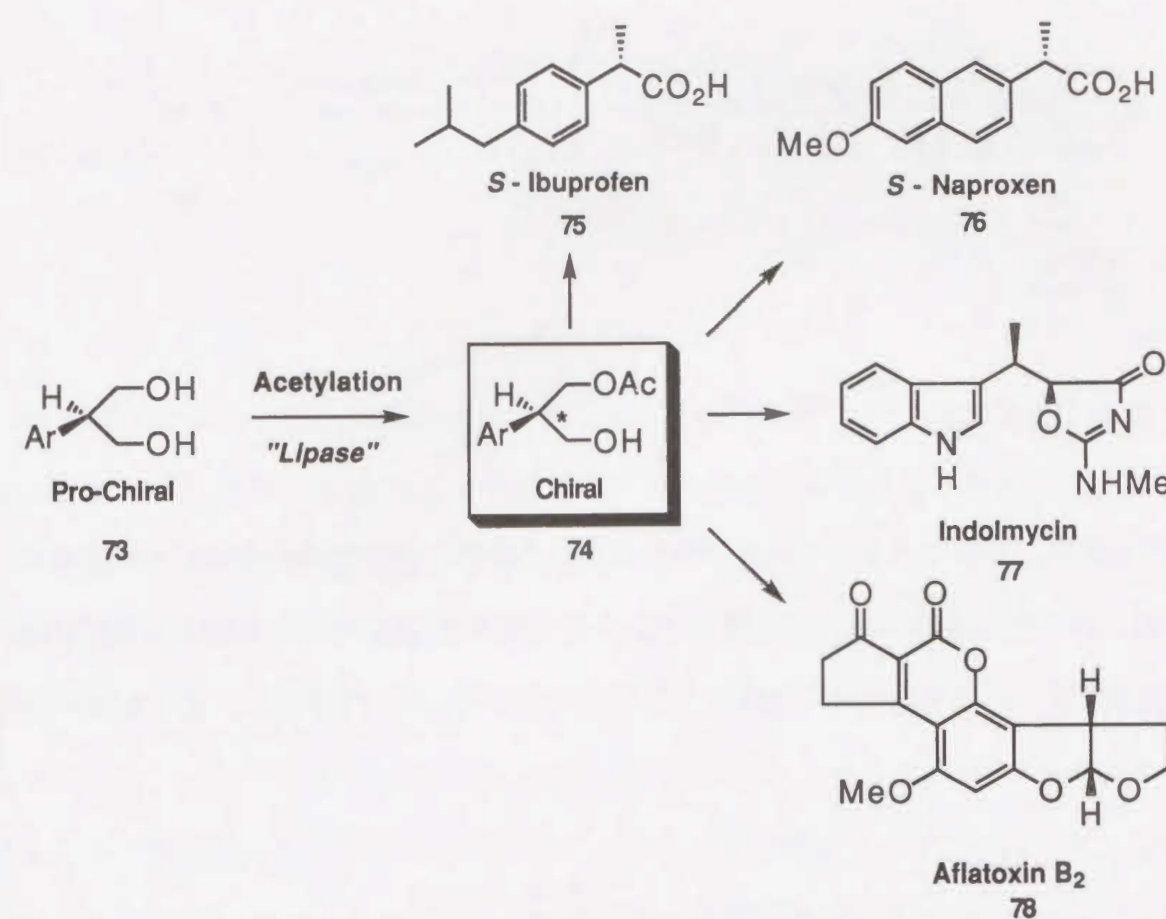


## 第二章 酵素化学的不斉アセチル化を活用する生理活性化合物の合成研究

### 第一節 $\sigma$ -対称 2-アリール-1,3-プロパンジオールの合成と不斉アセチル化

$\sigma$ 対称面を持つプロキラル分子である 2-アリール-1,3-プロパンジオール (73) を基質として用いる酵素反応では、エナンチオトピックな関係にある二個の一級水酸基を識別できる可能性がある。これが実現できればベンジル位に不斉三級炭素を有するキラルモノアセテート (74) が得られることになる。このようにして合成されるキラルモノアセテート (74) は、種々の生理活性分子の不斉合成において重要な合成素子として有効に機能すると思われ、この酵素化学的変換法の確立は合成化学的に大きな価値があると考えた。

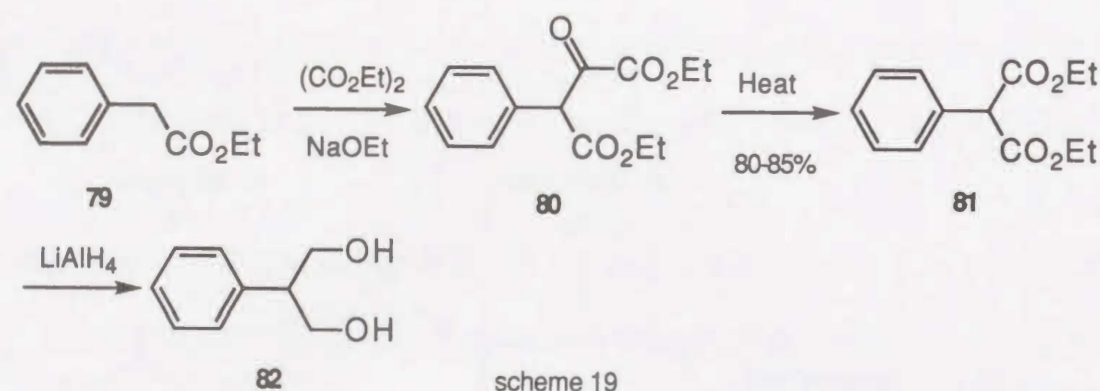
そこで著者は、(1) 酵素反応の基質となる 2-アリール-1,3-プロパンジオールの効率的な一般合成法の開発、(2) 2-アリール-1,3-プロパンジオールの高エナンチオ選択的な酵素化学的不斉アセチル化反応の開発、(3) 得られるキラルモノアセテートを不斉合成素子として活用する非ステロイド性抗炎症剤 *S*-イブuprofen (75) および *S*-ナプロキセン (76)、さらに抗腫瘍性抗生物質インドールマイシン (77)、腫瘍性カビ毒アフラトキシン B<sub>2</sub> (78) の全合成を目的に本研究を行った。(scheme 18)



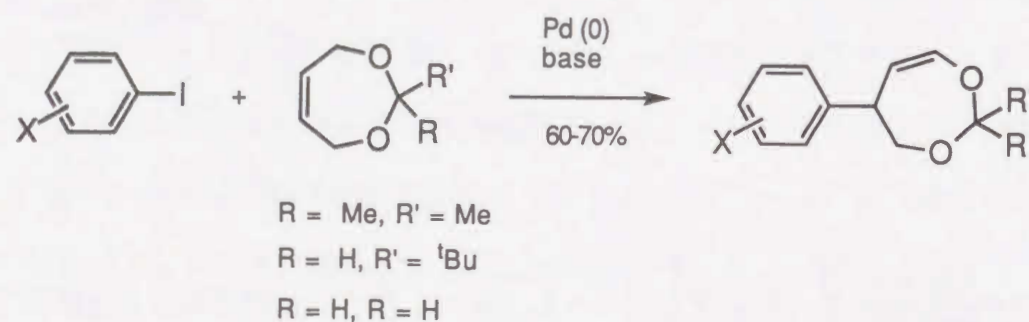
scheme 18

これまでに知られている 2-アリール-1,3-プロパンジオールの代表的な合成例は以下のような方法<sup>53)</sup>である。すなわちエチルフェニルアセテート (79) を出発原料とし、このものをシュウ酸ジエチルとのクライゼン縮合に付し、得られる (80) を脱カルボニル化反応によりエチルフェニルマロネート (81) とし、最後に LiAlH<sub>4</sub> を用いて還元することにより (82) へ導くという方法が一般的に用いられている。(scheme 19)

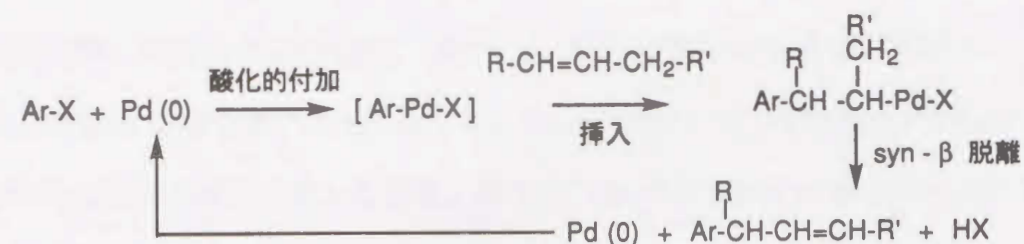




この方法は、原料となるフェニル酢酸誘導体の入手等の点で改善の余地があったため、著者は、近年報告された以下に示すような芳香族ヨウ素体とオレフィンとの0価パラジウムを触媒とする Heck 反応<sup>54)</sup>を活用することにより行うことを計画した。(scheme 20)

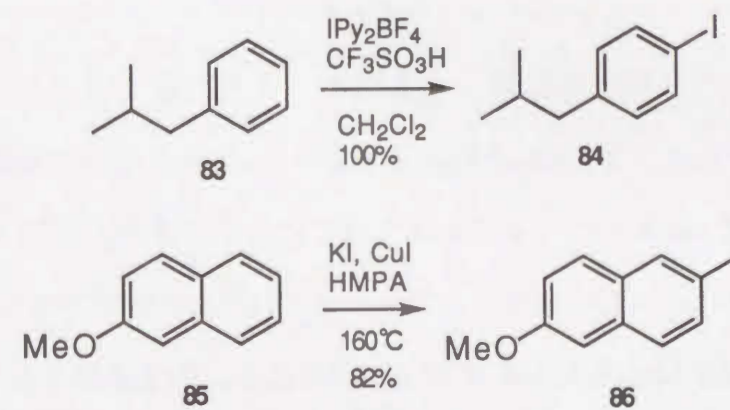


この反応は、Pd(0)触媒による(1)ハロゲン化物の酸化的付加、(2)オレフィンの挿入、(3)ヒドリドパラジウムの syn β-脱離による位置選択的なオレフィンの生成を経由して進行すると説明されている。尚、この反応では生成するハロゲン化水素を中和するために、三級アミンや酢酸カリウム、炭酸銀などの塩基存在下に反応を行う必要がある。(scheme 21)



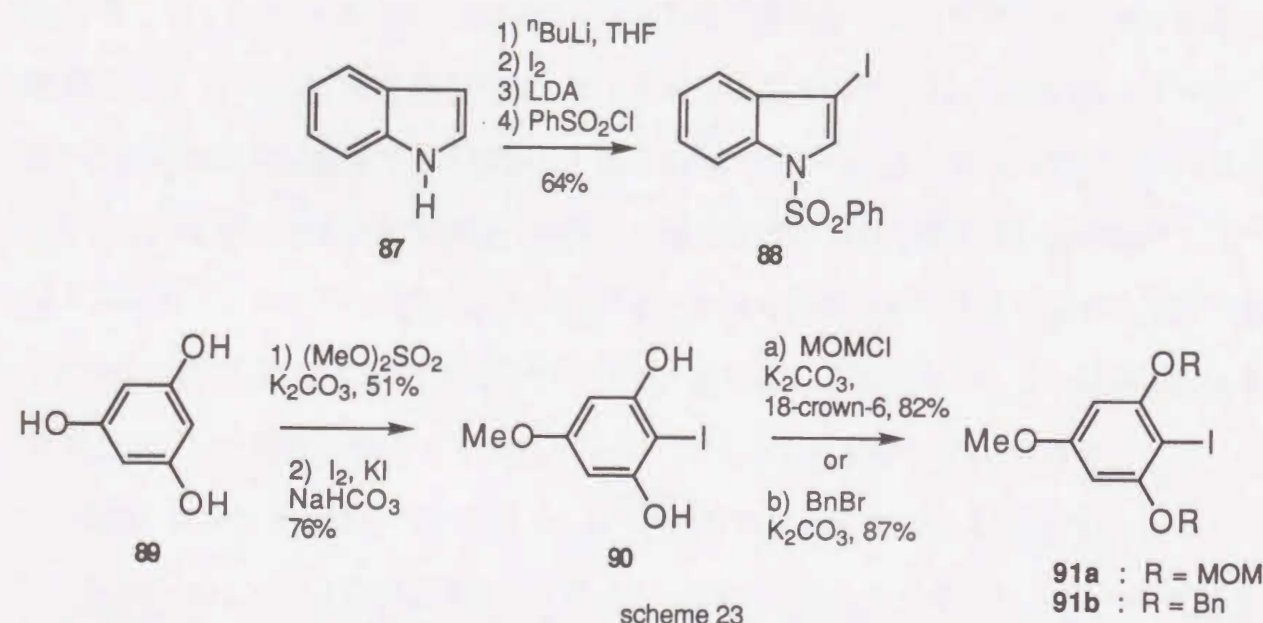
Pd 触媒によるこの反応は溝呂木らにより初めて報告され<sup>55)</sup>、ついで独立に Heck らによって報告された<sup>56)</sup>。Heck らはその系統的研究を合成化学的見地から行なったので、この反応は一般的に Heck 反応と呼ばれている<sup>57)</sup>。

Heck 反応の原料となる五種の芳香族ヨウ素体の合成は以下に示すように行った。まず、イブプロフェンの合成原料となる(84)は、市販のイソブチルベンゼン(83)より行った。イソブチルベンゼンを、ビス(ピリジン)ヨードニウム(I)テトラフルオロボレート(IPy<sub>2</sub>BF<sub>4</sub>)とトリフルオロメタンスルホン酸で処理する<sup>58)</sup>ことにより、位置選択的に4-イソブチルヨードベンゼン(84)を単一成体として定量的に得ることができた。このヨウ素化における高い位置選択性は、嵩高い試薬である IPy<sub>2</sub>BF<sub>4</sub> とイソブチル基との立体反発に起因すると説明されている<sup>58)</sup>。この反応においてトリフルオロメタンスルホン酸はピリジンを中和し、ヨウ素カチオンの反応性を高めるために用いられている。また、市販の2-ブロモ-6-メトキシナフタレン(85)を HMPA 溶媒中、ヨウ化カリウム、ヨウ化(I)銅を用いて 160℃で加熱<sup>59)</sup>することによりナプロキセン合成の原料となる2-ヨード-6-メトキシナフタレン(86)を82%の収率で合成した。(scheme 22)





インドールマイシン合成に必要な(88)の合成は、文献記載の方法<sup>60)</sup>に従って市販のインドール(87)より行った。すなわち、(87)をブチルリチウムを塩基として用いるヨウ素化により3-ヨードインドールへと変換した後、LDAを塩基として用いるベンゼンスルホニル化により one-pot で1-ベンゼンスルホニル-3-ヨードインドール(88)を合成した。アフラトキシン B<sub>2</sub>の原料となるヨウ素体(91a,b)は、フロログルシノール(89)より Torssell らの方法<sup>61)</sup>に従ってメチル化、ヨウ素化を行い、レゾルシノール誘導体(90)へと変換後、フェノール性水酸基をメトキシメチル基あるいは、ベンジル基で保護することにより合成した。二種の基質を合成した理由は酵素反応における基質選択性を比較検討するためである。(scheme 23)



このように合成した五種の芳香族ヨウ素体を、文献記載の方法に従って合成した環状アセタール<sup>62)</sup>(92)とPd(0)を触媒とする分子間 Heck 反応に付すことによって、カップリング成績体(93a-e)へとそれぞれ導くことができた。インドール誘導体(88)の Heck 反応においては塩基としてジイソプロピルエチルアミンを用いると、望むカップリング成績体は収率30%程度でしか得られず、副生成物として脱ヨウ素体が

30-50%程度得られてきた。そこで、塩化テトラブチルアンモニウムと酢酸カリウムを塩基として用いる反応条件<sup>63)</sup>に変えたところ、望むカップリング成績体の収率を82%まで向上させることができた。続いて、これらカップリング成績体を注意深くオゾン酸化後、直ちに水素化ホウ素ナトリウムで還元することにより目的の2-アリアル-1,3-プロパンジオール(73a-e)をtable 1に示すような収率で得ることができた。溶媒としては、オゾン酸化における反応速度、生成するオゾニドの安定性、さらに水素化ホウ素ナトリウムによる還元工程を考慮して、塩化メチレンとメタノールの混合溶媒(1:1)を使用した。

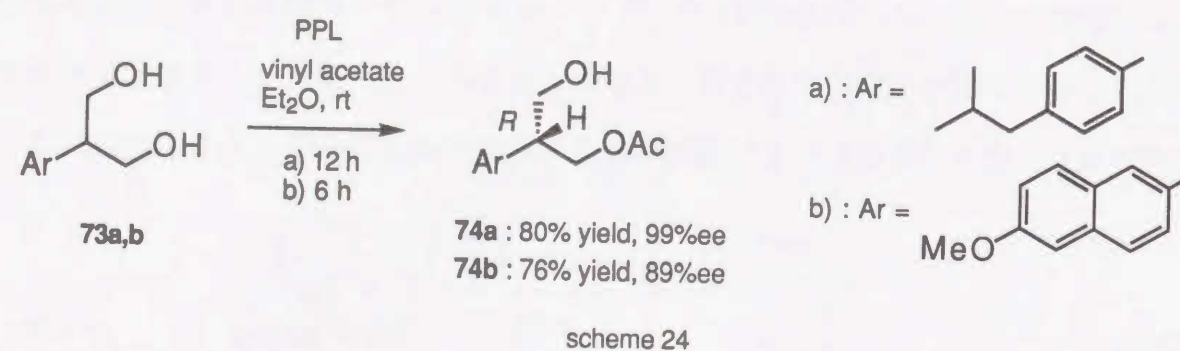
ここで開発した手法は、酸化に弱いナフタレン環、インドール環などを有する化合物においてオゾン酸化の際に注意を払う必要があるとはいえ、従来法と比較して簡便で効率的であり、種々の基質に対して適用可能な柔軟性のある変換法である。(table 1)

Ar	92	Ar-I	93a-e	Acetal, %	Diol, %
a) 49% 2 steps					
b) 30% 2 steps					
c) 82%					
d) R = MOM					
e) R = Bn					

table 1



このようにして合成した2-アリール-1,3-プロパンジオールの不斉アセチル化反応を、有機溶媒中で使用できる酵素として汎用されているリパーゼを用いて検討した。まずジオール (73a,b) に対して PPL (Porcine pancreas lipase) を用い、ジエチルエーテル中、アシルドナーとして酢酸ビニル存在下、室温にて (73a) において 12 時間、(73b) において 6 時間反応を行ったところ、ほぼ満足できる化学収率 (80%, 76%) と光学純度 (99% ee, 89% ee) で *R* 配置を有するキラルモノアセテート (74a,b) をそれぞれ得ることができた。酵素反応で得られるキラルモノアセテートの光学純度及び絶対立体配置の決定に関しては後に詳述する。(scheme 24)

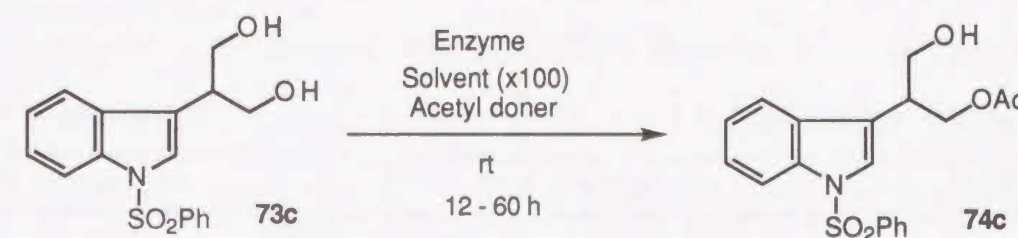


ジオール (73c) に対しても、先と同様に PPL を用いて同じ条件で反応を行ったところ、キラルモノアセテート (74c) が 54% の化学収率、35% ee で得られた。このことは、疎水性官能基であるインドール部分のかさ高さが、酵素の疎水性結合部位に適合しなかったためであると考えられる。そこで種々のリパーゼ {CCL (*Candida cylindracea* lipase)、lipase AK (*Pseudomonas fluorescencelipase*)、lipase PS (*Pseudomonas cepacia* lipase)、lipase A (*Aspergillus niger* lipase)、lipase AY (*Candida rugosa* lipase)、PFL (*Pseudomonas fluorescencelipase*)、LPC (*Pseudomonas aeruginosa* lipase)} を用いてスクリーニングを行った。その結果を table 2 に示す。スクリーニングは酵素の種類を問わず、すべて基質と同一重量の酵素を用いて行った。また用いる溶媒に関しては、リパーゼを触媒とするトランスエステル化反応において、使用する溶媒の疎水性、及び極性が変化することにより、エナンチオ選択性に影響を与える<sup>64)</sup>ことが知られている。一般に酵素反応の溶媒として、低級アルコールやDMFなどの一部の親油性の高い溶媒

を除き、エーテル系、脂肪族及び芳香族炭化水素系やハロゲン化炭化水素などの一般的な有機溶媒が使用できることから、溶媒についての検討を加えた。一方、アシル化剤は、酢酸ビニル以外に酢酸イソプロピルを用いても検討を行った。酢酸イソプロピルの使用は、反応速度を低下させ、エナンチオ選択性を向上させる<sup>16)</sup>ことを期待したものであるが、(73c) に対しては、選択性の向上はみられず化学収率の低下が起こった。

このスクリーニングにおいて、最も良好な結果は、ベンゼンを溶媒として、lipase AK を用い、酢酸ビニルと共に室温にて 60 時間反応を行った場合に得られ、82% の化学収率、85% ee で *S* 配置を有するキラルモノアセテート (74c) を得ることができた。

(table 2)



Acetyl doner	Enzyme	Solvent	Conversion	ee (%)	Abs. Config.
	PPL	Et <sub>2</sub> O	54%	35%	<i>R</i>
	CCL	Et <sub>2</sub> O	46%	44%	<i>R</i>
		Benzene	58%	7%	<i>S</i>
	Lipase AK	<sup>t</sup> BuOMe	82%	76%	<i>S</i>
		Benzene	82%	85%	<i>S</i>
	Lipase PS	( <sup>i</sup> Pr) <sub>2</sub> O	59%	42%	<i>R</i>
	Toyobo LPC	Et <sub>2</sub> O	55%	20%	<i>S</i>
	PFL	THF	no reaction		
	Lipase AY	Et <sub>2</sub> O	13%	32%	<i>R</i>
		Benzene	50%	10%	<i>R</i>
	Lipase A	Et <sub>2</sub> O	no reaction		
		Benzene	no reaction		
	Lipase AK	Et <sub>2</sub> O	38%	70%	<i>S</i>
		Benzene	60%	56%	<i>S</i>

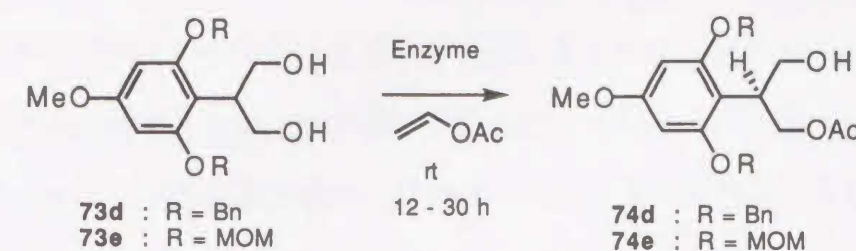
table 2



ジオール (73d,e) については、PPL、lipase AK等の酵素を用いて検討した。(table 3) しかしながら予期に反して、アセチル化自体が全く進行せず、原料回収にとどまった。これは疎水性官能基であるアリール基が、インドールマイシンに比べてさらにかさ高くなったためであると考えられる。

このアリール基の立体的かさ高さが酵素反応に与える影響を考慮し、更なるスクリーニングを検討した。その結果、酵素としてノボノルディスク社により市販されている CAL (*Candida antarctica* lipase) を用いたところ良好な結果を得ることができた。CAL は、その構成アミノ酸数が317<sup>65)</sup> であり、樹脂に固定化したものが Novozym 435、固定していないものが SP 525 として入手できる。CAL の特徴としては (1) 基質特異性が広く立体的に大きな基質に対しても酵素反応が進行し、選択性も優れ (2) 有機溶媒に対して非常に安定であり (3) アシル酵素中間体に攻撃する求核剤としてアルコールの他にアミンや過酸化水素等が使用できること、などが挙げられる。この酵素は使用され始めたのが比較的新しいことから反応例は少ない<sup>66)</sup>。ジオール (73d,e) に対してジエチルエーテル溶媒中、Novozym 435 を用いて不斉アセチル化を検討した。アセチル化反応はスムーズに進行し、R = MOM の場合に83%, 60 % ee でS 配置を有するキラルモノアセテート (74d) が、R = Bn については50%, 43 % ee でS 配置を有する (74e) が得られた。しかしながら、SP 525 を用いた場合は、いずれの基質に対しても反応は全く進行せず、原料回収にとどまった。また、R = MOM の場合に、エーテル以外の溶媒では好結果は得られなかった。Novozym 435 による83%, 60 % ee を凌ぐ方法を探索する目的で、新たに lipase AL (*Achromobacter* sp. lipase)、lipase PL (*Alcaligenes* sp. lipase)、lipase MY (*Candida cylindracea* nov. sp. lipase) の3種の酵素を用いてジエチルエーテルを溶媒としてスクリーニングを行った。これらの酵素は、名糖産業が油脂の加水分解を触媒する脂質変換酵素として開発したもので、有機溶媒系での光学活性体の製造<sup>67)</sup> や、モノグリセライドの製造<sup>68)</sup> 等にも使われているものである。その結果、このような2,6 位に置換基を有する2-アリール-1,3-プロパンジオールの不斉アセチル化は、R = MOM の基質に対して Lipase AL を用い、ジエチルエーテルを溶媒として、室温にて30 時間反応を行っ

た場合に72%の化学収率、89% ee という最も良好な結果が得られた。尚、その絶対立体配置はS 配置と決定した。その決定の経緯に関しては、後述する。



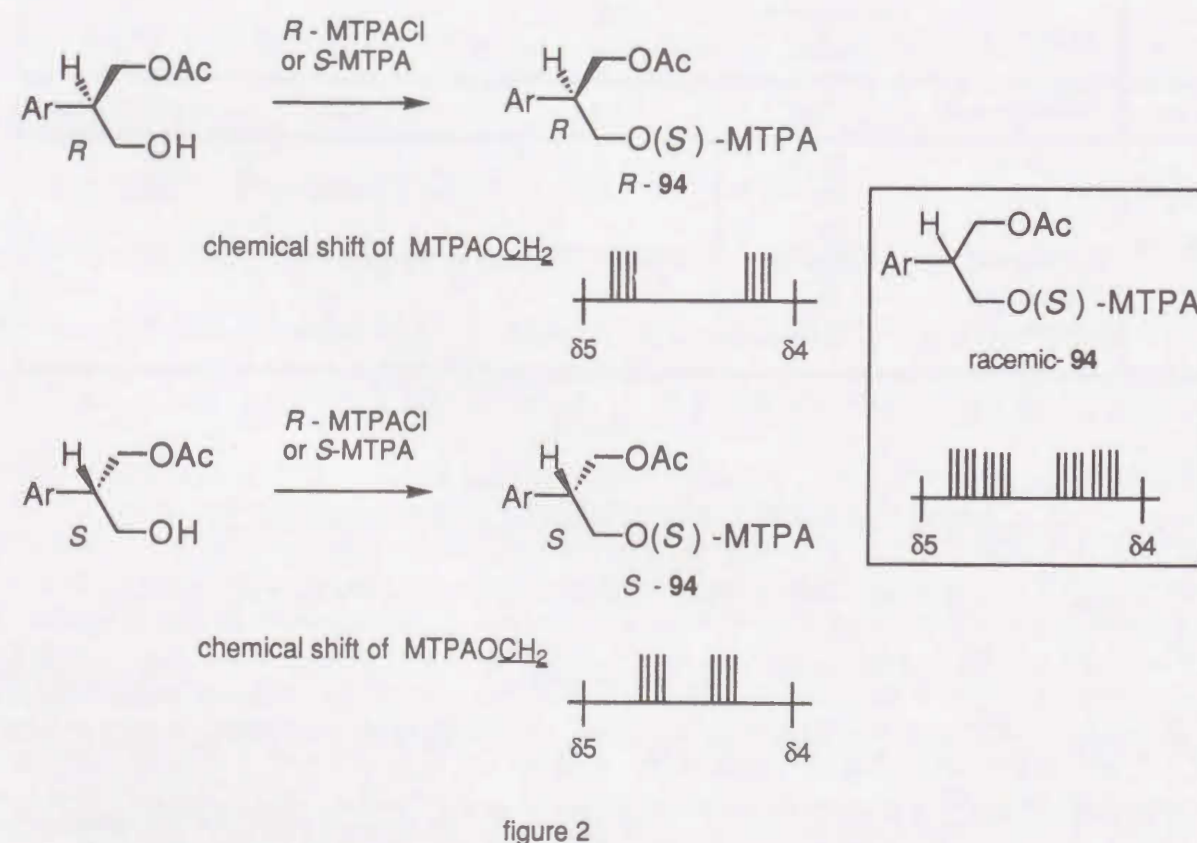
R	Enzyme	Solvent	Monoacetate,%	ee,% (HPLC)	Abs.Config.
MOM	Lipase AL	Et <sub>2</sub> O	72	89	S
	Lipase PL	Et <sub>2</sub> O	42	60	S
	Lipase MY	Et <sub>2</sub> O	51	13	R
	Novozym 435	Et <sub>2</sub> O	83	60	S
		toluene	76	36	S
		cyclohexane	38	42	S
		hexane	13	12	S
Bn	Novozym 435	Et <sub>2</sub> O	50	43	S
Bn or MOM	PPL	Et <sub>2</sub> O	}	recovered	
	CCL	Et <sub>2</sub> O			
	SP 525	Et <sub>2</sub> O			
	Lipase AK	Benzene			
	Lipase PS	Et <sub>2</sub> O			
	Toyobo LPC	Et <sub>2</sub> O			

table 3

なお、これらの酵素化学的不斉アセチル化反応における光学純度に関しては、ナプロキセン合成における基質 (74b) を除いては全て (R)-(-)-MTPACl を用いMTPA エステル<sup>35)</sup> へと導き、<sup>1</sup>H-NMR スペクトルにより決定した。モノアセテート (74b) の光学純度は MTPA 法での決定が困難であったため、最近楠見らによって開発されたキラル異方性試薬 ATMA<sup>69)</sup> ( $\alpha$ -methoxy- $\alpha$ -(9-anthryl)acetic acid) を用い、そのATMA エステルの<sup>1</sup>H-NMR スペクトルにより決定した。また、アフラトキシンB<sub>2</sub>合成における基質 (74d) については、キラル OD カラム (<sup>1</sup>PrOH/hexane = 3/97) を用いる HPLC 分析によっても併せて確認した。



さらに、絶対立体配置に関しては、報告されている経験則に従い以下に示すように推定した<sup>70)</sup>。2-アリール-1,3-プロパンジオールの不斉アセチル化により得られたキラルモノアセテートを *S*-MTPA エステルへと変換し、それとラセミ体のMTPA エステル (racemic-94) の <sup>1</sup>H-NMR スペクトルを比較すると、そのキラルモノアセテートが *R* 配置を有する場合 (*R*-94) と、*S* 配置を有している場合 (*S*-94) とでは MTPAOCH<sub>2</sub> のメチレンの化学シフトにおいて figure 2 に示すような異なる傾向が見られる。すなわち、アルコール (*R*)-MTPA (*S*) の場合には dd のペアが離れ、アルコール (*S*)-MTPA (*S*) の組み合わせでは接近するというものである。このようにしてキラルモノアセテートの絶対立体配置を推定した。(figure 2)



尚、最終的な絶対立体配置の確認は、全て文献既知物質へ導くことにより行った。

## 第二節 *S*-(+)-イブプロフェン および *S*-(+)-ナプロキセンの合成

イブプロフェン、ナプロキセンは、フェニルプロピオン酸誘導体系の非ステロイド性抗炎症薬として開発されたものであり、その抗炎症作用は、シクロオキシゲナーゼを阻害してアラキドン酸カスケードを調節することにより発現している<sup>71)</sup>。非ステロイド性抗炎症薬は、ステロイド性のそれとは異なり鎮痛および解熱作用も併せ持つことが知られており、中でもプロフェン誘導体とも総称されるフェニルプロピオン酸誘導体は、一般によく知られている非ステロイド性抗炎症薬であるアスピリンやインドメタシンに比べて、より優れた抗炎症、鎮痛、解熱作用を持っている。加えて毒性、副作用の面においても消化器症状などの点で他の非ステロイド性抗炎症薬よりも耐容性において優れている。特に、ナプロキセンは、薬物の血漿半減期が長いため<sup>72)</sup>、抗炎症薬として米国で最も多く使用されている。(figure 3)

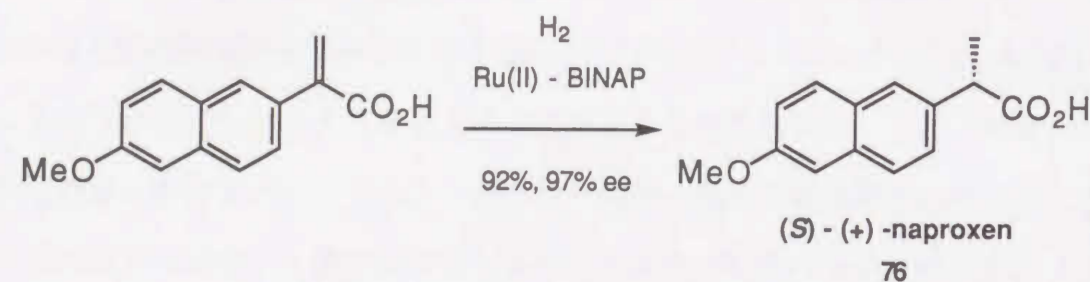


figure 3

イブプロフェン、ナプロキセンはベンジル位に不斉三級中心を有しており、*S* 体が *R* 体よりも約二十倍ほど強力な薬理活性を示すことが知られている<sup>72, 73)</sup>。しかし、対掌体である *R* 体にマイナス効果がないため、現在医薬品として市販されているフェニルプロピオン酸誘導体はラセミ体である。しかしながら薬理活性を有するのは *S* 体のみであるため投与量の減少化および副作用の軽減といった観点から、その効率的かつエナ



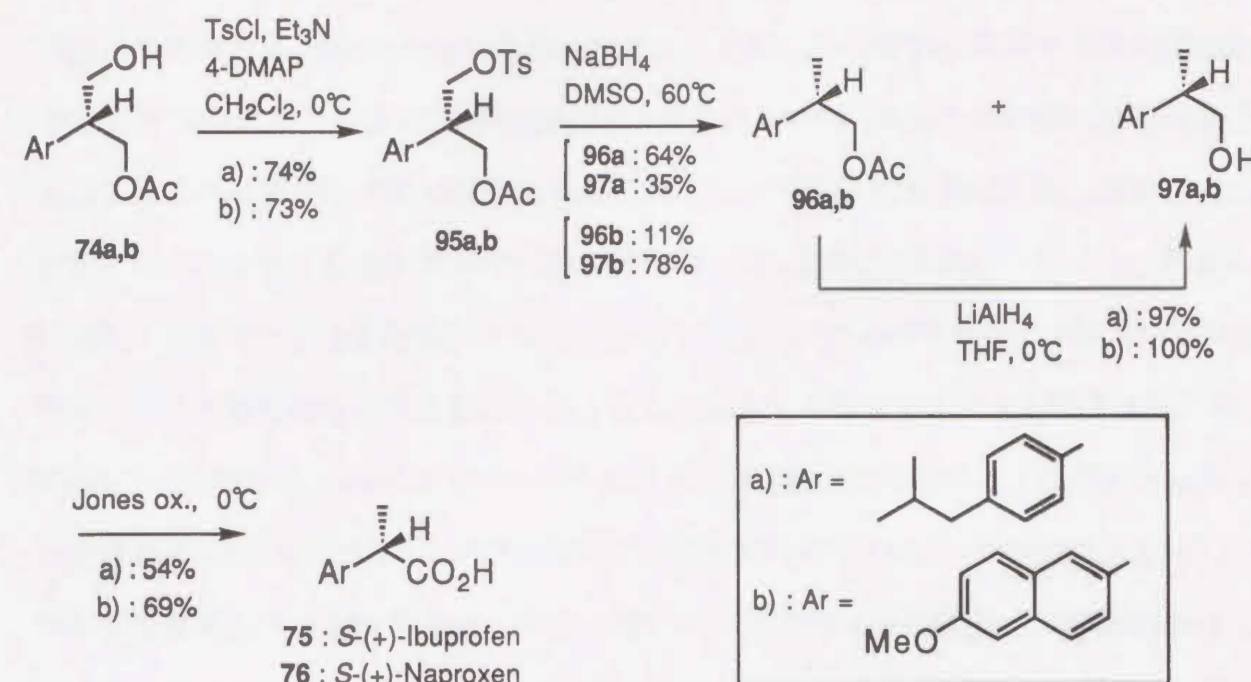
ンチオ選択的合成法の確立は意義がある。これまでに *S*-(+)-イブプロフェン、ナプロキセンの不斉合成は様々な化学的手法、酵素化学的手法により達成されている<sup>74)</sup>。中でも、野依ら<sup>75)</sup>の *S*-(+)-ナプロキセン (76) 合成は、光学活性ルテニウム錯体を触媒とする不斉水素化法を活用しており、工業的にも魅力的な合成法の一つである。(scheme 25)



scheme 25

今回、著者は生体触媒として PPL を用いる不斉アセチル化反応を鍵段階としてベンジル位不斉三級中心をエナンチオ選択的に構築し、これより *S*-(+)-イブプロフェン、ナプロキセンの不斉合成を行った。すなわち、第二章第一節において高収率、高エナンチオ選択的に合成したそれぞれのモノアセチル体 (74a : 80%, 99%ee ; 74b : 76%, 89%ee) をトシル体 (95a,b) へと変換後、DMSO 溶媒中、水素化ホウ素ナトリウムを用い脱酸素化反応<sup>26)</sup>を行った。反応生成物はアセチル体 (96a,b) とさらに加水分解が進行して得られたアルコール (97a,b) との混合物となった。それらはカラムクロマトグラフィーで容易に分離可能であり、分離後、(96a,b) を水素化アルミニウムリチウムを用いて還元することによって (97a,b) へと変換した。ついで、Jones 試薬を用いて一級水酸基を酸化することにより、目的とする *S*-(+)-イブプロフェン (75) {mp 49°C (lit.<sup>76)</sup> mp 51-53°C);  $[\alpha]_D^{25} + 53.2^\circ$  ( $c = 0.41$ , EtOH) : lit.<sup>76)</sup>  $+ 59.0^\circ$  ( $c = 2.00$ , EtOH)} を 54% の収率で、*S*-(+)-ナプロキセン (76) {mp 157-158°C (lit.<sup>77)</sup> mp 157-158°C);  $[\alpha]_D^{25} + 60.0^\circ$  ( $c = 0.27$ , CHCl<sub>3</sub>) : lit.<sup>77)</sup>  $+ 66.0^\circ$  ( $c = 1.00$ , CHCl<sub>3</sub>)} を 69% の収率でそれぞれ合成した。これらの融点、IR、<sup>1</sup>H-NMR および mass スペクトルは市販の *S* 配置を持つ光学活性体の

それらと完全に一致し、さらに比旋光度の値も良い一致を見たことにより、ここに *S*-(+)-イブプロフェン、*S*-(+)-ナプロキセンの新規キラル合成を達成した。(scheme 26)

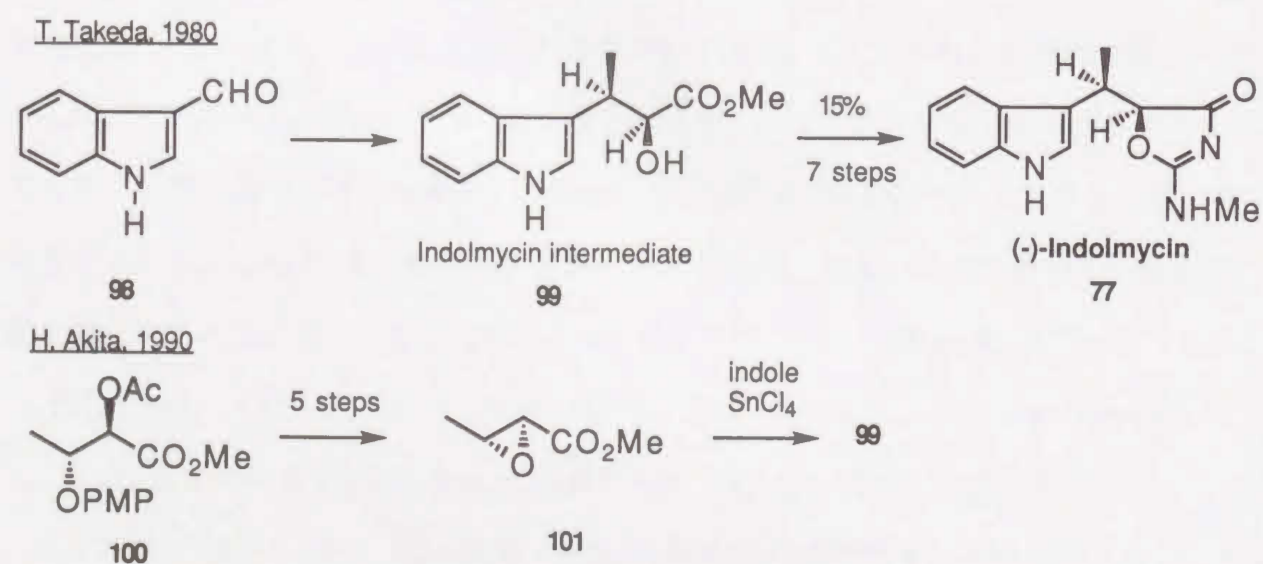


scheme 26 : Syntheses of *S*-(+)-Ibuprofen and *S*-(+)-Naproxen



### 第三節 (-)-インドールマイシンの形式合成

*Streptomyces albus* より単離された<sup>78)</sup> 抗菌性抗生物質インドールマイシン (77) は、薬剤耐性を持つ *Staphylococci*<sup>79)</sup>, *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycobacterium tuberculosis*<sup>80)</sup> に対する抗菌活性を有している。特に、tryptophanyl tRNA ligase の特異的な阻害活性<sup>81)</sup> を示すことが知られている。その化学構造は Wittenau ら<sup>82)</sup> によって明らかにされ、また、その絶対立体配置は Chan ら<sup>83)</sup> によって 5*S*, 1'*R* であることが決定されている。これまでにインドールマイシンに関する合成研究は六例<sup>80,82,84)</sup> 報告されているが、不斉合成に関しては、2つのグループによって行われているのみである。すなわち、武田、向山ら<sup>84a)</sup> はインドール-3-アルデヒド (98) より、自ら開発した不斉補助基を用いるジアステレオ選択的 1,4-付加反応を鍵段階としてメチルエステル (99) を合成し、これより 7 工程 15% の収率で (77) の初めての不斉全合成を行った。また、秋田ら<sup>84b)</sup> は酵素による光学分割で得られたキラルエステル (100) より、5 工程を経てキラルエポキシド (101) を合成し、これよりルイス酸条件下でのインドールとのカップリングにより (99) へと変換し、形式的な不斉全合成を行った。(scheme 27)

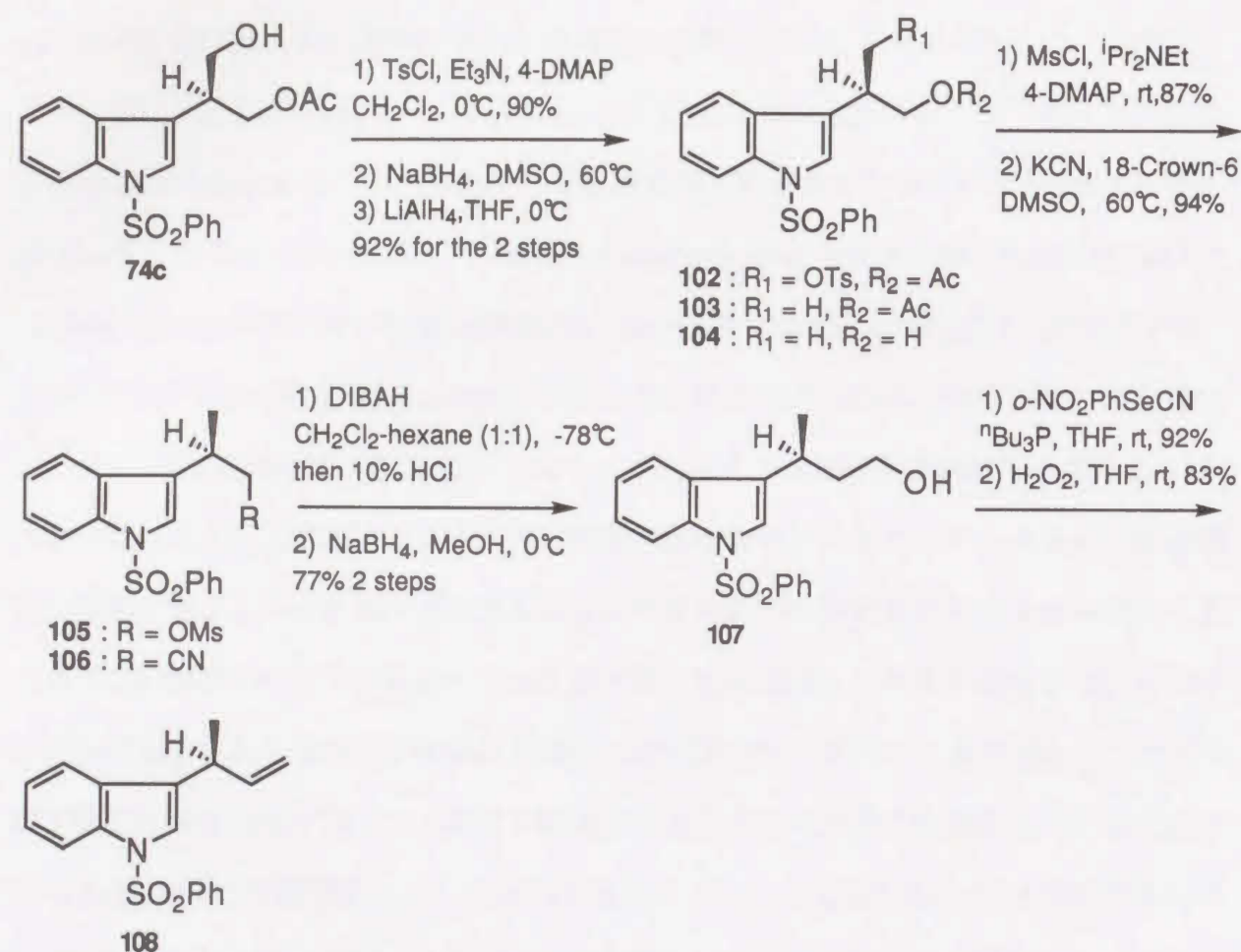


scheme 27 : Previous Synthesis of (-)-indolmycin

著者は、インドールマイシンの不斉合成にあたり、第二章第一節において Lipase AK を用いる不斉アセチル化反応により 82%, 85% ee でエナンチオ選択的に合成した*S*-キラルモノアセテート (74c) よりインドールマイシン合成における武田らの中間体 (99) への変換を検討した。

モノアセテート (74c) をトシル体 (102) へと 90% の収率で変換後、DMSO 溶媒中、水素化ホウ素ナトリウムを用い脱酸素化反応<sup>26)</sup> を行った。反応生成物はアセチル体 (103) とさらに加水分解が進行して得られたアルコール (104) との混合物となった。両者はカラムクロマトグラフィーで容易に分離可能であり、分離後、(103) を水素化アルミニウムリチウムを用いて還元することによって (104) へと 2 工程 92% の収率で導いた。このものをメシル化、シアノ化を経てシアノ体 (106) へと変換した。次にジイソブチルアルミニウムヒドリド還元後、酸加水分解することによりアルデヒドとした後、直ちに水素化ホウ素ナトリウムを用いる還元によりアルコール (107) へと 77% の収率で変換した。このアルコールをトリブチルホスフィンの存在下、*o*-nitrophenyl selenenylcyanide を用いて処理した後、得られるフェニルゼレニル体を過酸化水素水で酸化することにより 2 工程 76% の収率でオレフィン (108) へと変換した<sup>85)</sup>。(scheme 28)





scheme 28

次にインドールマイシンに存在するもう一つの不斉中心を導入する目的で、オレフィン (108) に対して最近シャープレスら<sup>86)</sup> によって開発されたAD-mix- $\alpha$ <sup>87)</sup> を用いる不斉ジヒドロキシル化を試みた。市販の AD-mix- $\alpha$  は吸湿性のオレンジ色の粉末であり、試薬 1 g 中に K<sub>2</sub>OsO<sub>2</sub>(OH)<sub>4</sub> (1.04 mg)、(DHQ)<sub>2</sub>PHAL (109) (5.52 mg)、K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub> (699.6 mg)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (293.9 mg) を含有しており、基質 1 mmol を酸化するのに 1.4 g の試薬を要する。また、(109) の代わりに (DHQD)<sub>2</sub>PHAL (ent-109) を含む試薬は AD-mix- $\beta$  と呼ばれる。これらの試薬はいずれも市販されており、オスミウム源として揮発性の低い K<sub>2</sub>OsO<sub>2</sub>(OH)<sub>4</sub> を用いているために取り扱いが容易であり、t-BuOH-H<sub>2</sub>O (1:1) の混合溶媒に試薬及びオレフィンを加えることにより不斉ジヒドロキシル化反応を簡便に行うことができる。さらに、figure 4 に示すように AD-mix- $\alpha$  及び  $\beta$  による生成物の絶対配置はほぼ的確に予測可能であり、六種あるオレフィンの置換様式のうち

一、1,1-二、trans-二、三置換の四種、中でも芳香環を含む基質に関しては高い不斉収率で 1,2-ジオールを与えることが知られている。(figure 4)

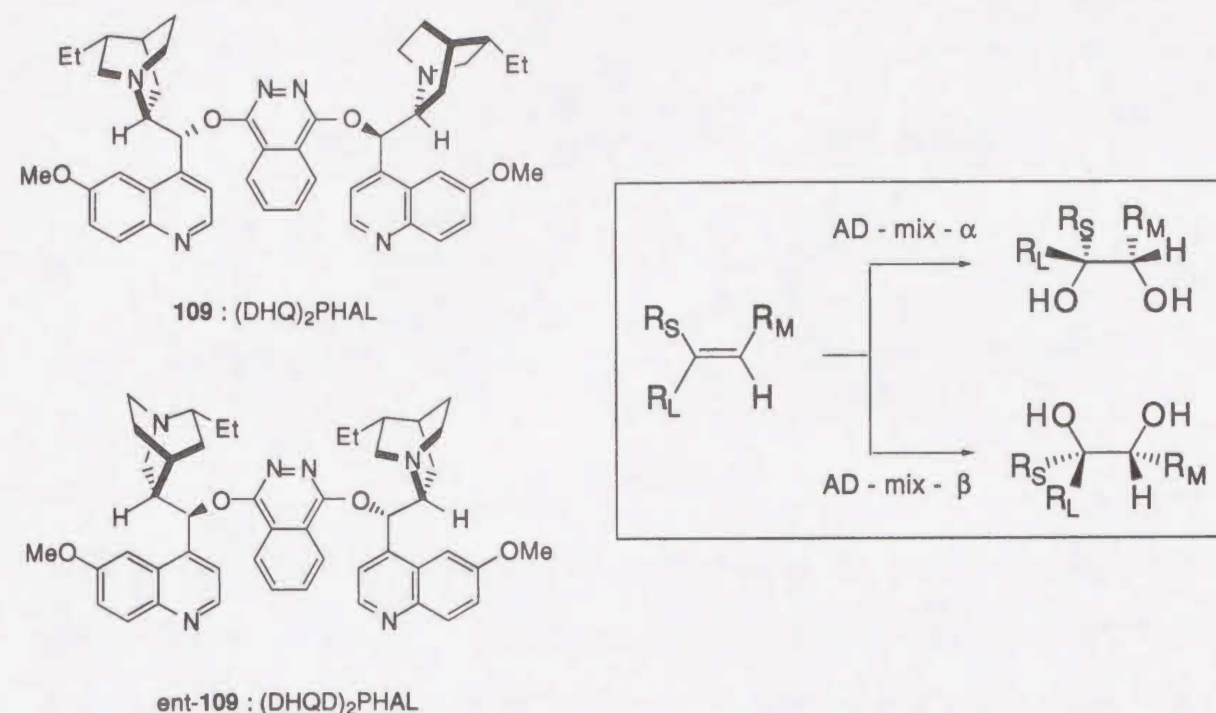
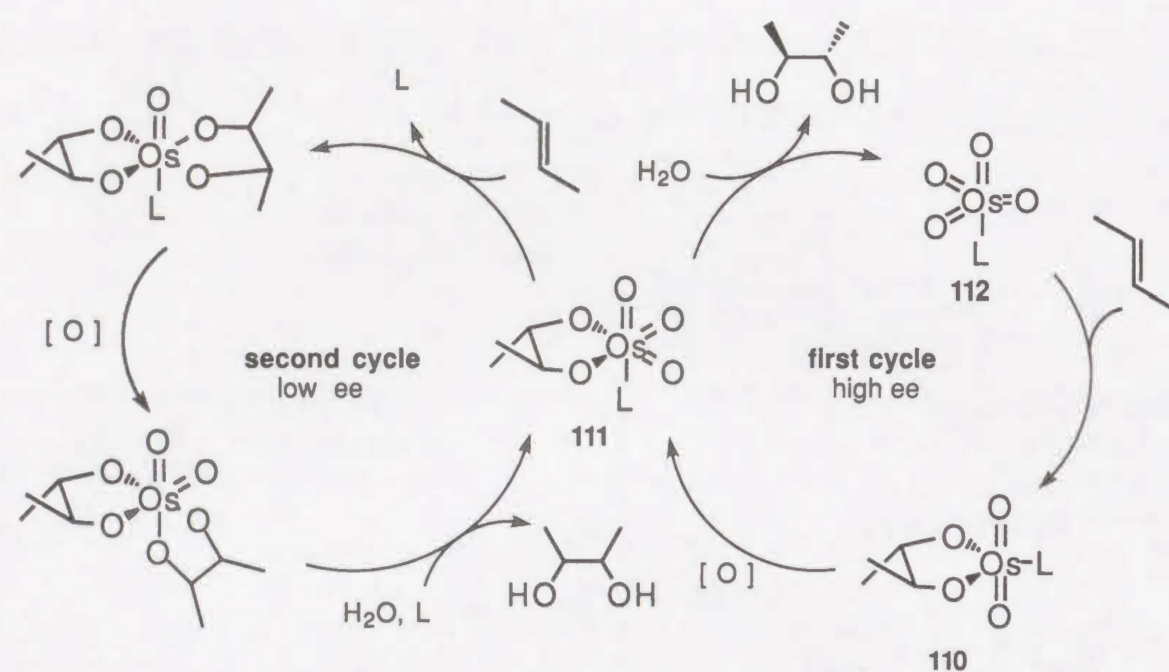


figure 4

触媒回転機構は、中間体であるオスミウム酸エステル (110) が K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub> によって 8 価オスミウム (111) へ再酸化され、次いで加水分解されて OsO<sub>4</sub>-配位子錯体 (112) が再生して高選択的に不斉酸化を回転させる第一のサイクルと、(111) が加水分解されずにオレフィンと反応する選択性の低い第二のサイクルの可能性が示されている。この時、共酸化剤として辻らによって開発された K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub><sup>88)</sup> を用いると、塩基性条件下での (111) の加水分解を速やかに進行させることにより、第二のサイクルに入ることなく通常操作での高選択的な不斉酸化反応が可能となる。(scheme 29)



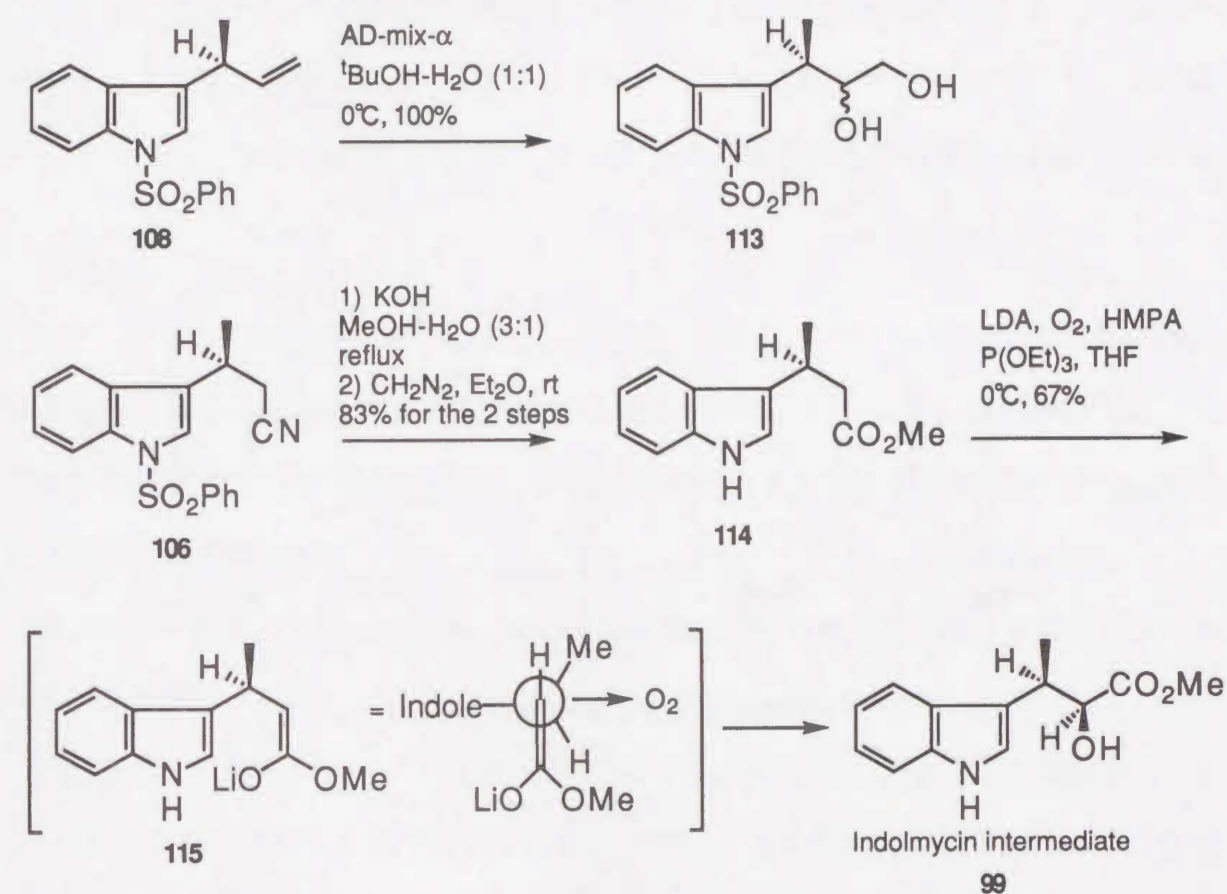


scheme 29

このオレフィンに対する AD-mix- $\alpha$  を用いる不斉ジヒドロキシル化により、定量的に対応するジオール体 (113) が得られた。しかしながら、このジオール体は予想に反し 1:1 のジアステレオマー混合物であることが、 $^1\text{H}$ -NMR スペクトル解析によって明らかになった。このインドール環を含むオレフィンに対して望む不斉ヒドロキシル化がジアステレオ選択的に進行しなかった一つの理由として、二重結合に隣接する不斉中心の存在が、中間体であるオスミウム酸エステル形成段階における面選択性に影響を与えたことが考えられる。

不斉ジヒドロキシル化が期待通り進行しなかったので、別法を検討することにした。先に合成したシアノ体 (106) をアルカリ処理したところ、カルボン酸への加水分解とフェニルスルホニル基の脱保護が一挙に起こり、カルボン酸が得られたので、これをジアゾメタンを用いてメチルエステル体 (114) へ 2 工程 83% の収率で変換した。このエステルのリチウムエノラート (115) に対して Konen, Silbert ら<sup>89)</sup> によって報告された条件に従って、酸素を用いて  $\alpha$ -ヒドロキシル化反応を行なうと、Felkin-Anh モデル<sup>90)</sup> で説明できる様式でヒドロキシル化が進行し、インドールマイシン合成中間体 (99)  $\{[\alpha]_D +4.11^\circ : (\text{lit.}^{84a}), +4.3^\circ, \text{lit.}^{84b}), +4.53^\circ\}$  が 83% の収率で得られた。このものの

IR、 $^1\text{H}$ -NMR および mass スペクトルは秋田ら<sup>84b)</sup> の報告値と完全に一致した。この  $\alpha$ -ヒドロキシルエステルより (-)-インドールマイシンへの変換はすでに武田、向山ら<sup>84a)</sup> によって行われており、ここに (-)-インドールマイシンの形式的な不斉合成を達成することができた。(scheme 30)



scheme 30 : Formal Synthesis of (-)-Indolmycin



#### 第四節 (-)-アフラトキシン B<sub>2</sub> の形式合成

アフラトキシン B<sub>2</sub> (78) は *Aspergillus flavus* の生産する毒性代謝物アフラトキシン<sup>91)</sup> 類の一種である。アフラトキシン B<sub>2</sub> の毒性はそのデヒドロ体であるアフラトキシン B<sub>1</sub> (116) に比べて劣るものの、強い変異原性と腫瘍性を持つ黴毒であることはよく知られている<sup>92)</sup>。これらの生物活性に加え、構造的にもベンジル位に不斉三級炭素を有する興味深いテトラヒドロフロ [2,3-*b*] ベンゾフラン骨格 (117) を母核としてもっていることから、合成化学的に魅力ある標的化合物になっている。(figure 5)

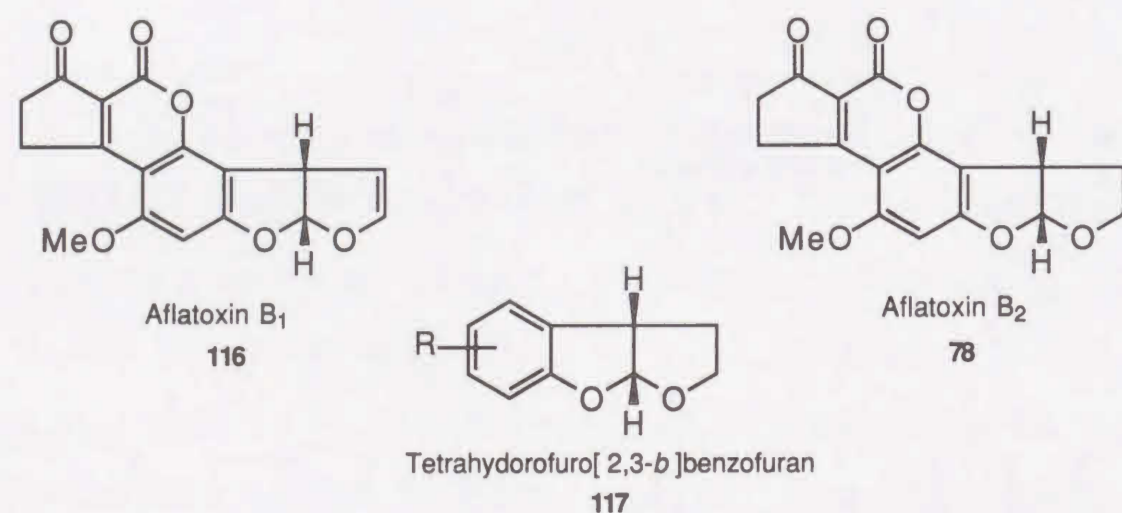
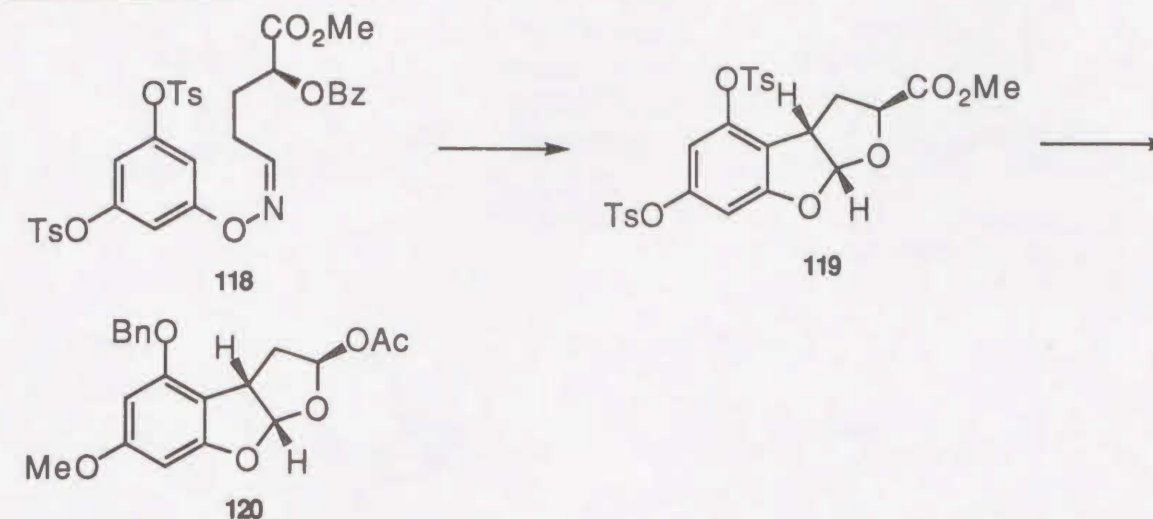


figure 5

アフラトキシン 類の合成で鍵となる点はベンジル位に存在する不斉三級中心の構築をいかに行うかである。アフラトキシン類に関するこれまでの合成研究はそのほとんどがラセミ合成<sup>93)</sup> であり、不斉合成に関する報告は1994 年の Rapoport ら<sup>94)</sup> による例のみであった。彼らはオキシム (118) の oxaza-Cope 転移反応を鍵段階として用いてテトラヒドロフロ [2,3-*b*] ベンゾフラン骨格 (119) を構築した後、トシル基の位置選択的脱保護を行うことによりアフラトキシン類の共通合成中間体 (120) へと変換している。(scheme 31)

H. Rapoport, 1994



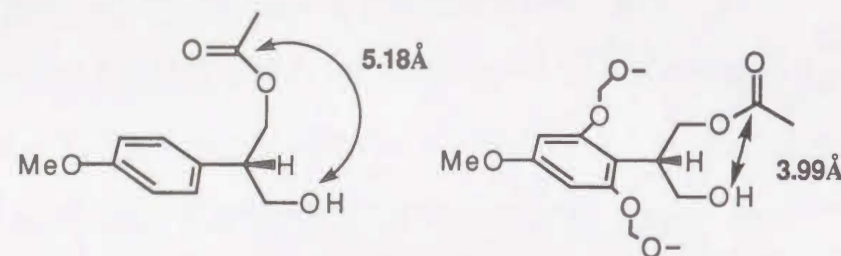
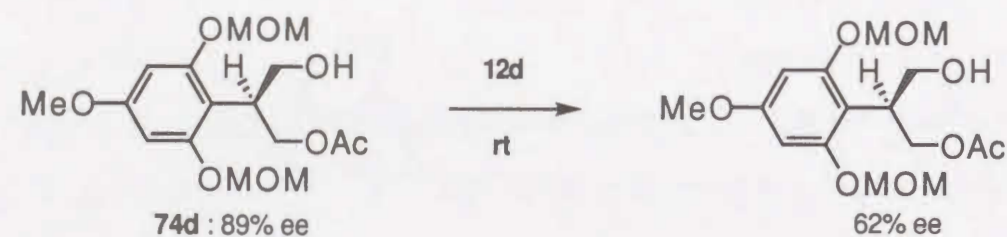
scheme 31

しかしながら、Rapoport らの合成は、工程数、収率および立体選択性といった点で改善の余地は充分にあると考え、著者は基本母核を持ち、すでにアフラトキシン B<sub>2</sub> への変換法が確立している中間体 (132) を合成標的化合物とし、その効率的キラル合成法の確立を目的に研究を行った。

第二章第一節において Lipase AL を用いる不斉アセチル化反応を経て合成した *S*-キラルモノアセテート (74d) (72%, 89% ee) より、その合成を開始した。

ところで、このキラルモノアセテート (74d) (89% ee) を室温で12 日間放置したところ 62% eeまでその光学純度が低下した。このような光学純度の低下は 2,6 位に置換基が存在しない系においては観察されなかったものである。この現象を解明するために、理論化学計算による (74d) のコンフォメーション解析を行った。すなわち、MM2<sup>95)</sup> 計算を用い安定コンフォメーションをいくつか選び出した後、それらに対し PM3 計算を行うことによって最安定コンフォメーションを求めた。その結果、2,6 位にメトキシメチルオキシ基が存在すると、一級水酸基とアセトキシ基のカルボニル炭素との間の距離が、置換基が存在しない場合に比べて 5.18 Å から 3.99 Å へと接近することが判り、このことがラセミ化の原因になっていると考察した。(scheme 32)

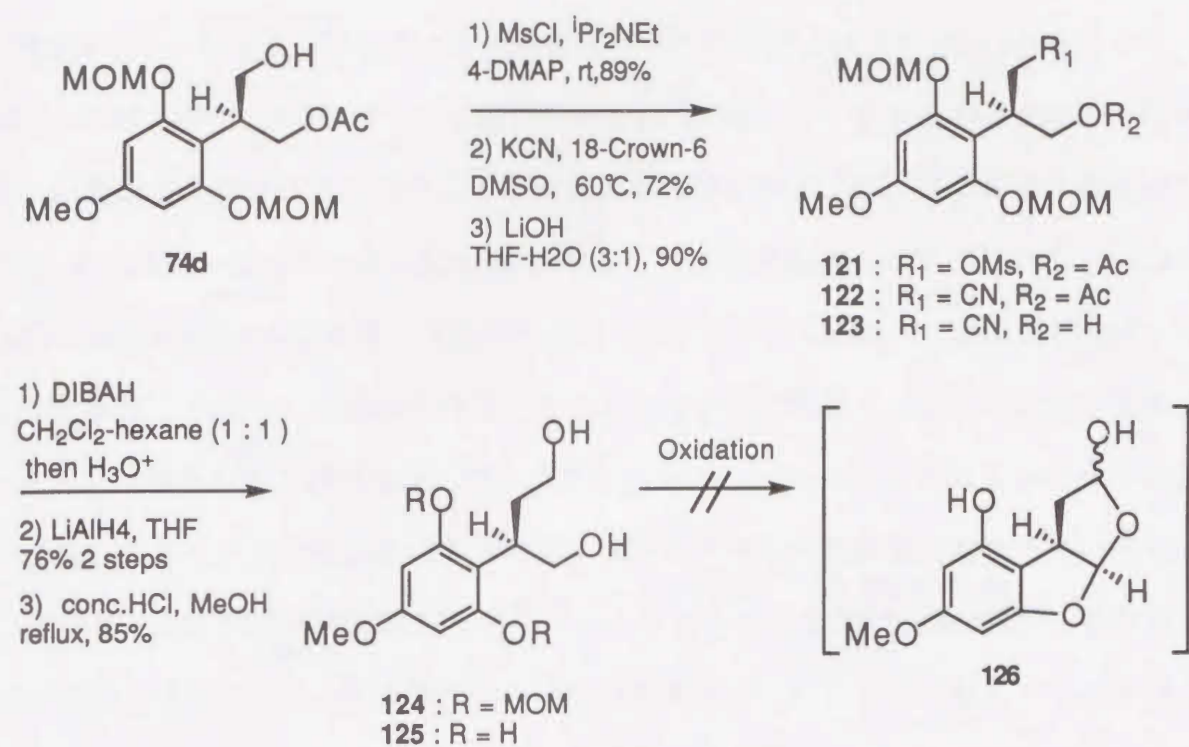




calculated by MM 2" ( Macro Model ver. 4.5 ) and PM 3 ( Spartan ver. 3.1 )

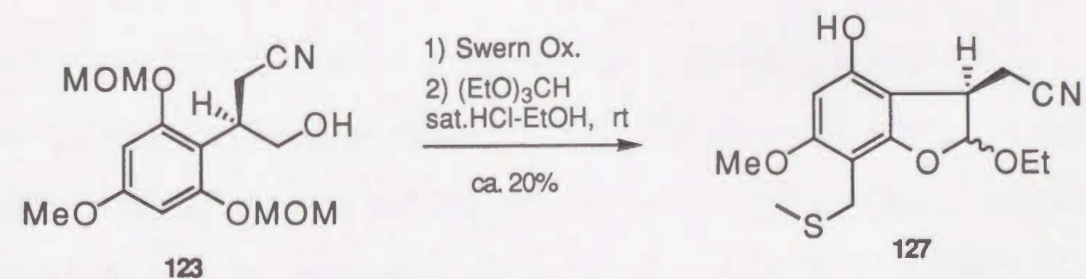
scheme 32

このキラルモノアセテート (74d) がラセミ化しやすいことがわかったので不斉アセチル化の後、ただちにメシル化、シアノ化、さらにアセチル基のアルカリ加水分解によりアルコール (123) へと変換した。次いで、シアノ基を水素化ジイソブチルアルミニウムを用いてアルデヒドへと還元後、直ちに水素化アルミニウムリチウムで処理することによりジオール (124) へと導いた。この (124) におけるメトキシメチル基を脱保護することにより、テトラオール (125) へと 85% の収率で導いた後、PCC、PDC、Jones 試薬、Swern 酸化等の酸化条件によってテトラヒドロフロ [2,3-b] ベンゾフラン骨格 (126) を構築しようと試みたが、複雑に分解した生成物を与えたのみで、目的の環化生成体を得ることはできなかった。(scheme 33)



scheme 33

そこで、次に (123) における一級水酸基の酸化を先に行うルートを検討した。PCC、PDC等を用いる酸化条件では分解にとどまったが、Swern 酸化を行ったところ、目的の酸化生成物が得られたので、ただちに酸性条件下でトリエチルオルトホルメートと共に処理したところメトキシメチル基の脱保護とエチルアセタール形成反応が起こった。しかしながら、得られた化合物は、Swern 酸化の際に芳香環上に Pummerer 型のアルキル化が起こった (127) であることが <sup>1</sup>H-NMR スペクトルより判明したので、さらに別法を検討した。(scheme 34)

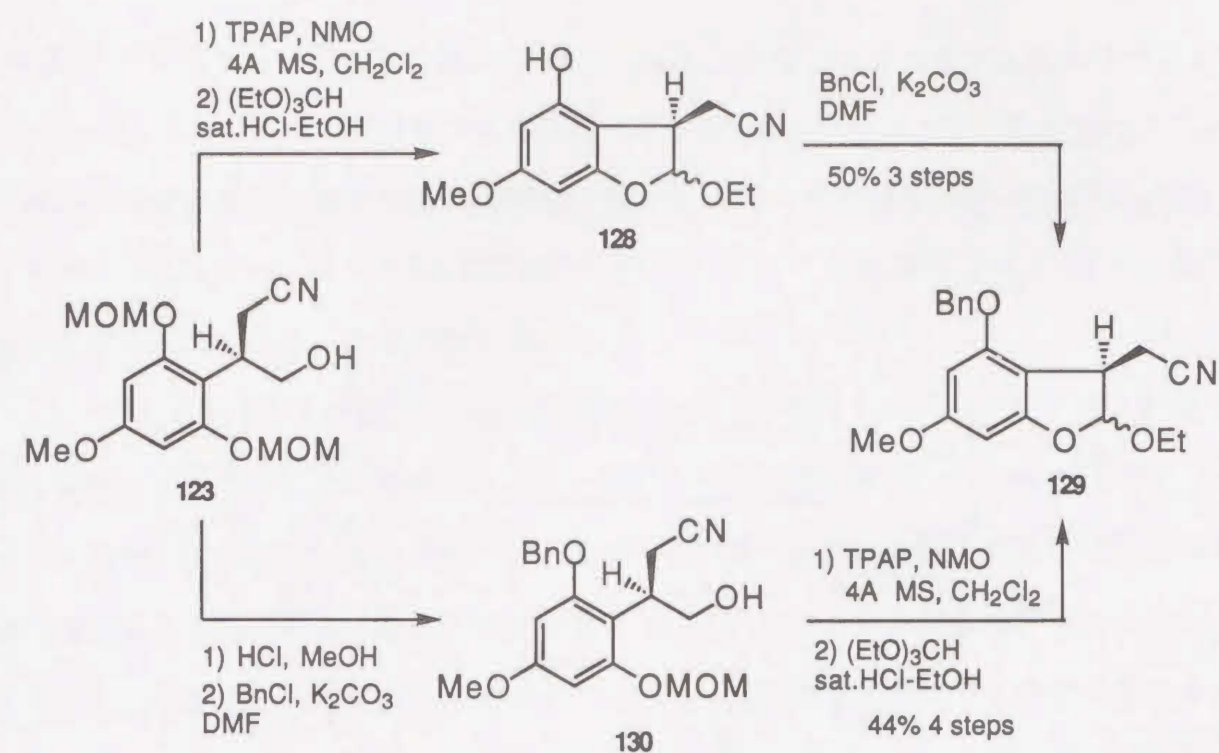


scheme 34



アルコール (123) に対してテトラプロピルアンモニウムパールテネート (TPAP)<sup>95)</sup>を用いる酸化条件を検討した。TPAP は極めて緩和な酸化剤で、PCC 酸化やSwern 酸化では分解するような基質でも適用可能な場合が多く、共存できる官能基や保護基の範囲も広い。この反応では、補助酸化剤として *N*-methylmorpholine *N*-oxide (NMO) を用いると TPAP は触媒量 (5 mol%) でも速やかに反応が進行し、粉末の Molecular Sieves (MS) を共存させるとさらに反応が加速されることが知られている。この結果、TLC 上で目的のアルデヒドが単一の spot として確認できたので、先と同様の条件を用いて直ちにメトキシメチル基の脱保護とジヒドロベンゾフラン環の形成を行ったところ、目的の環化生成体 (128) を合成することができた。このものは比較的不安定であったので、直ちにフェノール性水酸基をベンジル基で保護することにより、ベンジル体 (129) を3工程 50%の収率で合成した。

また、比較的不安定なフェノール体 (128) を経由しない別ルートとして、メトキシメチル基の選択的脱保護と生成するフェノール性水酸基のベンジルによる保護をはじめに行い、(130) へと変換後、TPAP 酸化、アセタール環化を行ったところ4工程 44%の収率で (129) の合成を達成することができた。しかし、メトキシメチル基の選択的脱保護段階が低収率であるため、工程数、収率共に前ルートを越えることができなかった。(scheme 35)



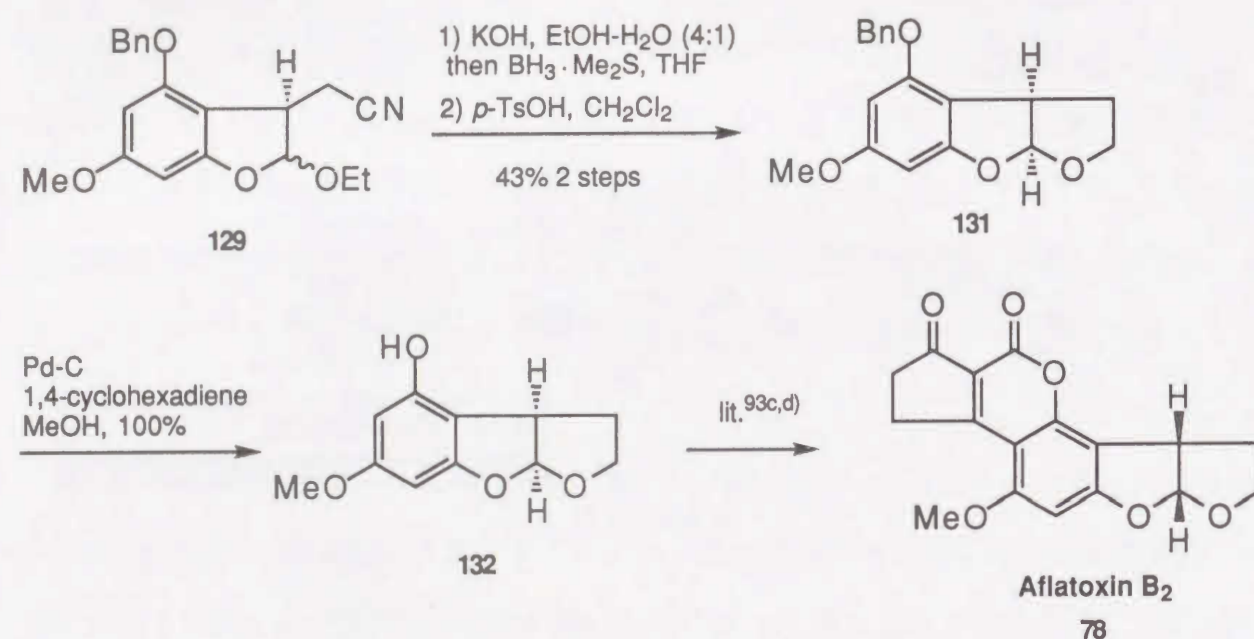
scheme 35

このようにして合成した二環性シアノ体 (129) をアルカリ加水分解後、直ちにボラン還元に付すことによりアルコールとし、これを *p*-TsOH で処理することによって、目的のテトラヒドロフロ [2,3-*b*] ベンゾフラン (131)  $[\alpha]_D^{+132.6^\circ}$  ( $c=0.21$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) を2工程 43%の収率で得ることができた。この化合物の IR、<sup>1</sup>H-NMR および mass スペクトルはラセミ体に対して報告されている値<sup>93a)</sup>と一致した。最後に、1,4-シクロヘキサジエンと Pd-C を用いて加水素分解による脱ベンジル化<sup>96)</sup>を行い、定量的に対応するフェノール体 (132) を得ることができた。

このものの諸スペクトルデータも文献値と一致し、さらに比旋光度  $[\alpha]_D^{+135.5^\circ}$  ( $c=0.11$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); for natural enantiomer: lit.<sup>93a)</sup>  $[\alpha]_D^{-155^\circ}$  ( $c=0.24$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) の比較によって、酵素化学的不斉アセチル化反応で構築したベンジル位不斉三級中心の光学純度が、後の実験操作においても保持されていることと、その絶対配置が非天然型 (3aR, 8aS)



であることを確認することができた。フェノール体 (132) よりアフラトキシン B<sub>2</sub> (78) への変換は、すでにラセミ体において一工程を経て達成<sup>93c,d)</sup> されていることから、この時点で非天然型アフラトキシン B<sub>2</sub> の形式的な不全合成が完成した。(scheme 36)



scheme 36 : Formal Total Synthesis of Optically Active Aflatoxin B<sub>2</sub>

## 結論

著者は、PLE を用いる不斉加水分解法、およびリパーゼを用いる酵素化学的不斉アセチル化反応を活用する生理活性化合物のエナンチオ選択的全合成研究を展開し、以下に示すような成果を挙げることができた。

(1) アラビア海産海綿 *Fasciospongia Cavemosa* より単離されたフラノテルペン (12) は、特異な生理活性を有する海産セスタテルペン hippospongin (okinonellin A) との生合成的関連が示唆されている興味深い天然物である。この天然物は特徴的な構造を持ち、唯一存在する不斉四級中心の絶対配置に関しては不明であった。著者は、PLE を用いる不斉加水分解法ならびにキラルエポキシドのルイス酸触媒転移反応を活用する不斉四級炭素構築法と、著者の研究室で開発した分子内 [3+2] 付加環化反応を基盤とする融合フラン環構築法を組み合わせる用いることにより、R 配置を有するフラノテルペン (12) の初めてのエナンチオ選択的全合成を達成した。そしてその比旋光度と CD スペクトルより、天然物の不斉四級中心の絶対配置を S と決定することが出来た。この結果は、hippospongin (okinonellin A) の明らかにされていない不斉四級中心の絶対配置に関しても S である可能性を示唆するものである。この全合成研究で得た知見は、今後単離されると予想される同型フラノテルペン類のエナンチオ選択的構築に大きく貢献できると期待される。

(2) σ 対称性を有する 2-アリール-1,3-ジオールの合成を Heck 反応とそれに続くオゾン酸化-還元工程を活用することによって効率的に行った。この方法は、従来法と比較し汎用性が高く、かつ効率的で優れたものである。このプロキラルジオールをリパーゼを用いる酵素化学的不斉アセチル化反応に付すことにより、高い光学純度でベンジル位に不斉三級炭素を有するキラルモノアセテートへと変換することができた。このキラルモノアセテートは、非ステロイド性抗炎症薬であるイブプロフェン及びナプロキセン、抗菌、抗腫瘍活性を有するインドールマイシン、さらに、腫瘍活性を有する非天然型アフラトキシン B<sub>2</sub> のエナンチオ選択的構築に有効に機能することを明らか



にした。本研究において開発した合成ルートは、より複雑な構造を有するベンジル位に不斉中心を持つ他の生理活性天然物の不斉合成に応用可能であると思われ、その展開が期待される。

## 謝辞

本研究に際し、終始御懇篤な御指導、御鞭撻を賜りました徳島大学薬学部附属医薬資源教育研究センター、宍戸 宏造教授に謹んで感謝致します。

さらに、本研究に際し、御指導、御協力下さいました徳島大学薬学部、渋谷 雅之教授、根本 尚夫助教授、並びに、附属医薬資源教育研究センター、新藤 充助教授に篤く御礼申し上げます。加えて、本研究の実験の一部を指導、協力して頂いた面谷 智喜博士、入江 統博士、難波 由紀子学士をはじめ、徳島大学薬学部植物環境資源学教室の諸氏に感謝致します。

また、天然物の海産フラノテルペンの貴重な標品およびスペクトルデータを御恵与下さいました北海道大学薬学部、小林 優博士、並びに、インドールマイシン合成中間体の貴重なスペクトルデータを御恵与下さいました東邦大学薬学部、秋田 弘幸教授に深謝致します。さらに、有機アルミニウム系ルイス酸を触媒とするエポキシ転移反応に関して御教示いただきました名古屋大学工学部、山本 尚教授、CD スペクトルの解析についての御助言をいただきました東北大学理学部、小林 長夫教授、並びに、ATMA 試薬に関して御指導いただきました徳島大学薬学部附属医薬資源教育研究センター、楠見 武徳教授に深謝いたします。加えて本研究に際し種々のリパーゼを提供いただきました天野製薬(株)、広瀬 芳彦博士並びに名糖産業(株)、内山 浩幸氏に深く感謝致します。

最後に、 $^1\text{H}$  および  $^{13}\text{C}$ -NMR スペクトル、mass スペクトル、元素分析測定の労をとられました徳島大学薬学部中央機器室、貴田 潔技官、吉岡 泰子学士、大恵 眉美学士に心より御礼申し上げます。



## 実験の部

本実験に際し、融点は Yanagimoto 微量融点測定装置を使用し、すべて未補正である。比旋光度は、Union Giken PM-201 および Jasco DIP-370 polarimeter を用いて測定した。IR スペクトルは、Parkin Eimer 1720 FT-IR および Hitachi 215 spectrophotometer を使用した。<sup>1</sup>H-NMR スペクトルは、JEOL JMS FX-200 (200 MHz) 及び JEOL GSX-400 (400 MHz) Spectrometer を使用し、内部標準物質として tetramethylsilane を用いた。<sup>13</sup>C-NMR スペクトルは、JEOL GSX-400 (100 MHz) Spectrometer を使用し、内部標準物質として tetramethylsilane を用いた。また、表記中の multiplicity は、s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; br, broadened と略した。mass スペクトルは、JEOL JMS-D300 mass spectrometer を使用した。元素分析は、Yanaco MT-3 CHN corder により行った。TLC plate は、Merck silica gel 60 F<sub>254</sub> (0.25mm) を用いた。シリカゲルクロマトグラフィーは、Merck Kieselgel (70 - 230 mesh) 及び Fuji Silysia Chemical BW-127ZH (100 - 270 mesh) を用いた。溶媒は、使用する前に新たに蒸留したものをを用いた：Tetrahydrofran (THF)、diethyl ether (Et<sub>2</sub>O)、benzene は sodium-benzophenone ketyl より蒸留し、sodium wire 存在下に保存した。Methanol (MeOH) および Ethanol (EtOH) は sodium より蒸留し、Molecular Sieves 3A 存在下に保存した。Methylene chloride (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) は Diphosphorus pentaoxide 存在下に蒸留し、Molecular Sieves 4A 存在下に保存した。Dimethylsulfoxide (DMSO) および dimethylformamide (DMF) は calcium hydride より減圧下蒸留し、Molecular Sieves 4A 存在下に保存した。Pyridine、triethylamine および diisopropylethylamine (<sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>NEt) は KOH より蒸留し、KOH 存在下に保存した。反応は特に記さないかぎりすべてアルゴンおよび窒素気流下で行った。

## 第一章第一節の実験の部

### 6-Chloro-1-(*p*-methoxybenzyloxy)-2-hexyne ( 22 ).



プロパルギルアルコール-*p*-メトキシベンジルエーテル<sup>34</sup> (21) (6.17 g, 35.0 mmol) の無水 THF (90 ml) 溶液に -78 °C にて、*n*-ブチルリチウム (1.6 M ヘキサン溶液, 26.3 ml, 42.0 ml) を滴下し、同温にて、30 min 攪拌し、0 °C にて 30 min 攪拌した。この反応溶液に、-78 °C にて、ヘキサメチルホスホリルアミド (12 ml) を加え、0 °C にて 20 min 攪拌した。さらに、-78 °C にて、1-ブロモ-3-クロロプロパン (6.14 g, 39.0 mmol) の無水 THF (18 ml) 溶液を滴下し、0 °C にて 30 min 攪拌した。反応混合物に 0 °C にて蒸留水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (9 : 1, v/v) 溶出部より、塩素体 (22) (7.26 g, 82%) を黄色油状物として得た。

IR (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 1810, 1620, 1520, 1260, 1080, 1040.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.98 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 2.45 (2 H, m, CCH<sub>2</sub>), 3.66 (2 H, t, J = 6.3 Hz, ClCH<sub>2</sub>), 3.81 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>), 4.12 (2 H, t, J = 2.1 Hz, CCH<sub>2</sub>O), 4.51 (2 H, s, OCH<sub>2</sub>Ph), 6.88 (2 H, d, J = 8.5 Hz, *o*-MeOPh), 7.28 (2 H, d, J = 8.5 Hz, *m*-MeOPh).

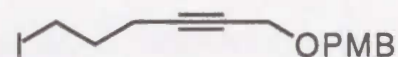
EI-MS (m/z): 252 (M<sup>+</sup>).

HR-MS (m/z) (M<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>ClO<sub>2</sub>: 252.0917. Found: 252.0908.

Anal. Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>ClO<sub>2</sub>: C, 66.53; H, 6.78. Found: C, 66.87; H, 6.93.



**6-Iodo-1-(*p*-methoxybenzyloxy)-2-hexyne ( 23 ).**



塩素体 ( 22 ) ( 1.0 g, 3.96 mmol ) の無水アセトン ( 20 ml ) 溶液に室温にて、ヨウ化ナトリウム ( 6.84 g, 45.6 mmol ) を加え、16 h 加熱還流した。溶媒を留去し、反応混合物に蒸留水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を 5% チオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル ( 19:1, v/v ) 溶出部より、ヨウ素体 ( 23 ) ( 1.5 g, 100% ) を黄色油状物として得た。

IR ( CHCl<sub>3</sub> ) cm<sup>-1</sup>: 1810, 1610, 1510, 1250, 1070, 1040.

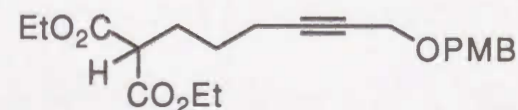
<sup>1</sup>H-NMR ( 200 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) δ: 2.00 ( 2 H, m, CH<sub>2</sub> ), 2.40 ( 2 H, m, CCH<sub>2</sub> ), 3.31 ( 2 H, t, J = 6.7 Hz, ICH<sub>2</sub> ), 3.81 ( 3 H, s, OCH<sub>3</sub> ), 4.12 ( 2 H, t, J = 2.1 Hz, CCH<sub>2</sub>O ), 4.51 ( 2 H, s, OCH<sub>2</sub>Ph ), 6.88 ( 2 H, d, J = 8.9 Hz, *o*-MeOPh ), 7.28 ( 2 H, d, J = 8.9 Hz, *m*-MeOPh ).

<sup>13</sup>C-NMR ( 100 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) δ: 5.4 ( CH<sub>2</sub> ), 19.8 ( CH<sub>2</sub> ), 32.0 ( CH<sub>2</sub> ), 55.3 ( CH<sub>3</sub> ), 57.2 ( CH<sub>2</sub> ), 71.1 ( CH<sub>2</sub> ), 77.3 ( C ), 84.7 ( C ), 113.8 ( CH ), 129.6 ( C ), 129.7 ( CH ), 159.3 ( C ).

EI-MS ( m/z ): 344 ( M<sup>+</sup> ).

HR-MS ( m/z ) ( M<sup>+</sup> ) Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>IO<sub>2</sub>: 344.0274. Found: 344.0260.

**Diethyl 7-(*p*-methoxybenzyloxy)-5-heptyne-1,1-dicarboxylate ( 24 ).**



無水エタノール ( 15 ml ) に 0 °C にて、ナトリウム ( 79 mg, 3.42 mmol ) を加え、50 °C にてマロン酸ジエチル ( 548 mg, 3.42 mmol ) および、ヨウ素体 ( 23 ) ( 981 mg, 2.85 mmol ) の無水エタノール ( 5 ml ) 溶液を滴下し、2 h 加熱還流した。溶媒を留去し、反応混合物に

蒸留水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル ( 19:1, v/v ) 溶出部より、ジエステル ( 24 ) ( 708 mg, 66% ) を淡黄色油状物として得た。

IR ( CHCl<sub>3</sub> ) cm<sup>-1</sup>: 1740 ( C=O ), 1620, 1520, 1380, 1260, 1080, 1040.

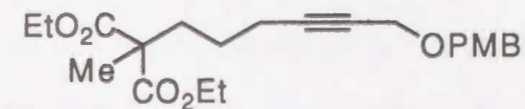
<sup>1</sup>H-NMR ( 200 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) δ: 1.26 ( 6 H, t, J = 7.1 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O x2 ), 1.59 ( 2 H, m, CH<sub>2</sub> ), 2.02 ( 2 H, m, CH<sub>2</sub>CHCO<sub>2</sub>Et ), 2.29 ( 2 H, m, CCH<sub>2</sub> ), 3.35 ( 1 H, t, J = 7.4 Hz, CH<sub>2</sub>CHCO<sub>2</sub>Et ), 3.80 ( 3 H, s, OCH<sub>3</sub> ), 4.11 ( 2 H, t, J = 2.2 Hz, CCH<sub>2</sub>O ), 4.20 ( 4 H, q, J = 7.1 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O x2 ), 4.51 ( 2 H, s, OCH<sub>2</sub>Ph ), 6.88 ( 2 H, d, J = 8.8 Hz, *o*-MeOPh ), 7.28 ( 2 H, d, J = 8.8 Hz, *m*-MeOPh ).

<sup>13</sup>C-NMR ( 100 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) δ: 14.1 ( CH<sub>3</sub> ), 18.5 ( CH<sub>2</sub> ), 26.3 ( CH<sub>2</sub> ), 27.9 ( CH<sub>2</sub> ), 51.5 ( CH ), 55.2 ( CH<sub>3</sub> ), 57.3 ( CH<sub>2</sub> ), 61.4 ( CH<sub>2</sub> ), 71.0 ( CH<sub>2</sub> ), 76.7 ( C ), 85.9 ( C ), 113.8 ( CH ), 129.6 ( C ), 129.8 ( CH ), 159.3 ( C ), 169.3 ( C ).

EI-MS ( m/z ): 376 ( M<sup>+</sup> ).

HR-MS ( m/z ) ( M<sup>+</sup> ) Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub>: 376.1886. Found: 376.1900.

**Diethyl 8-(*p*-methoxybenzyloxy)-6-heptyne-2,2-dicarboxylate ( 25 ).**



ジイソプロピルアミン ( 66 mg, 0.65 mmol ) の無水 THF ( 2 ml ) 溶液に -78 °C にて、*n*-ブチルリチウム ( 1.6 M ヘキサン溶液, 0.44 ml, 0.7 mmol ) を滴下し、同温にて、15 min さらに、0 °C にて 15 min 攪拌した。ヘキサメチルホスホリルアミド ( 97 mg, 0.54 mmol ) を加え、-78 °C にて 20 min 攪拌し、ジエステル ( 24 ) ( 200 mg, 0.54 mmol ) の無水 THF ( 2 ml ) 溶液を滴下し、同温にて 20 min 攪拌した。反応溶液に、-78 °C にてヨウ化メチル ( 115



mg, 0.81 mmol)を滴下し、0℃にて2h 攪拌した。溶媒を留去し、反応混合物に飽和食塩水を加え、塩化メチレンで抽出した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(4:1, v/v)溶出部より、ジエステル(25)(187 mg, 89%)を黄色油状物として得た。

IR (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 1740 (C=O), 1620, 1520, 1460, 1380, 1260, 1120, 1080, 1040.

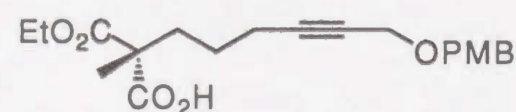
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.24 (6 H, t, J = 7.1 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>Ox2), 1.42 (3 H, s, CCH<sub>3</sub>), 1.49 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 2.02 (2 H, m, CH<sub>2</sub>CCO<sub>2</sub>Et), 2.30 (2 H, m, CCH<sub>2</sub>), 3.81 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>), 4.12 (2 H, t, J = 1.5 Hz, CCH<sub>2</sub>O), 4.19 (4 H, q, J = 7.1 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>Ox2), 4.51 (2 H, s, OCH<sub>2</sub>Ph), 6.88 (2 H, d, J = 8.5 Hz, o-MeOPh), 7.29 (2 H, d, J = 8.5 Hz, m-MeOPh).

EI-MS (m/z): 390 (M<sup>+</sup>).

HR-MS (m/z) (M<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>O<sub>6</sub>: 390.2042. Found: 390.2041.

Anal. Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>O<sub>6</sub>: C, 67.67; H, 7.74. Found: C, 67.23; H, 7.87.

(2R)-(+)-Ethyl hydrogen 8-(p-methoxybenzyloxy)-6-heptyne-2,2-dicarboxylate (26).



ジエステル(25)(82 mg, 0.21 mmol)のトリスヒドロキシメチルアミノメタン-塩酸(0.375 M, pH 7.5)緩衝液に、PLE(7 mg)を加え30℃にて5d 攪拌した。反応混合物に5%希塩酸水溶液を加え(pH 3)、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で数回抽出した。水層に5%希塩酸水溶液を加え(pH 3)、ジエチルエーテルで抽出した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去しカルボン酸(26)(62 mg, 82%)を黄色油状物として得た。

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> +3.60° (c = 1.01, CHCl<sub>3</sub>).

IR (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 3500 (OH), 1720 (C=O), 1620, 1520, 1460, 1260, 1120, 1040.

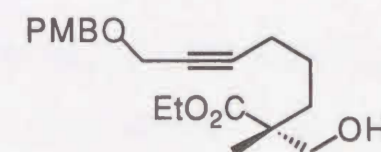
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.27 (3 H, t, J = 7.1 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 1.47 (3 H, s, CCH<sub>3</sub>), 1.49 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 2.01 (2 H, m, CH<sub>2</sub>CCO<sub>2</sub>Et), 2.27 (2 H, m, CCH<sub>2</sub>), 3.80 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>), 4.11 (2 H, t, J = 2.0 Hz, CCH<sub>2</sub>O), 4.22 (2 H, q, J = 7.1 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.51 (2 H, s, OCH<sub>2</sub>Ph), 6.88 (2 H, d, J = 8.5 Hz, o-MeOPh), 7.28 (2 H, d, J = 8.5 Hz, m-MeOPh).

EI-MS (m/z): 362 (M<sup>+</sup>).

HR-MS (m/z) (M<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>: 362.1730. Found: 362.1711.

Anal. Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>: C, 66.28; H, 7.23. Found: C, 66.60; H, 7.63.

(2R)-(-)-Ethyl 2-hydroxymethyl-8-(p-methoxybenzyloxy)-2-methyl-6-octynoate (27).



無水N,N-ジメチルホルムアミド(6 mg, 0.08 mmol)の無水塩化メチレン(0.5 ml)溶液に0℃にて、塩化オキサリル(28 mg, 0.22 mmol)を滴下し、同温にて、1h 攪拌した。溶媒を留去した後、無水アセトニトリル(0.1 ml)-無水 THF (0.2 ml)混合溶液を加えて溶かし、次にカルボン酸(26)(27 mg, 0.08 mmol)の無水 THF (0.2 ml)溶液を-30℃にて滴下し、同温にて1h 攪拌した。さらに、-78℃にて水素化ホウ素ナトリウム(6 mg, 0.15 mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(0.2 ml)溶液を加え、室温にて6h 攪拌した。反応混合物に5%希塩酸水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、



クロロホルム-メタノール(19:1, v/v)溶出部より、アルコール(27)(23 mg, 89%)を無色油状物として得た。

$[\alpha]_D^{25} -5.11^\circ$  ( $c = 0.59$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 3400 (OH), 1720 (C=O), 1610, 1510, 1460, 1260, 1120, 1040.

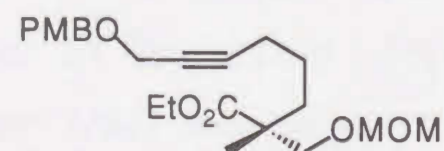
$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.19 (3 H, s,  $\text{CCH}_3$ ), 1.27 (3 H, t,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 1.55 (2 H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.60 (1 H, brs, OH,  $\text{D}_2\text{O}$  exchangeable), 1.71 (2 H, m,  $\text{CH}_2\text{CCO}_2\text{Et}$ ), 2.24 (2 H, m,  $\text{CCH}_2$ ), 3.56 (2 H, m,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.81 (3 H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 4.12 (2 H, t,  $J = 2.0$  Hz,  $\text{CCH}_2\text{O}$ ), 4.21 (2 H, q,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.52 (2 H, s,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 6.88 (2 H, d,  $J = 8.8$  Hz,  $o\text{-MeOPh}$ ), 7.28 (2 H, d,  $J = 8.8$  Hz,  $m\text{-MeOPh}$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 14.2 ( $\text{CH}_3$ ), 19.3 ( $\text{CH}_2$ ), 19.6 ( $\text{CH}_3$ ), 23.6 ( $\text{CH}_2$ ), 35.1 ( $\text{CH}_2$ ), 47.4 (C), 55.3 ( $\text{CH}_3$ ), 57.3 ( $\text{CH}_2$ ), 60.7 ( $\text{CH}_2$ ), 68.1 ( $\text{CH}_2$ ), 71.0 ( $\text{CH}_2$ ), 76.4 (C), 86.4 (C), 113.8 (CH), 129.6 (C), 129.7 (CH), 159.3 (C), 176.9 (C).

EI-MS ( $m/z$ ): 347 ( $\text{M}^+ - 1$ ).

HR-MS ( $m/z$ ) ( $\text{M}^+ - 1$ ) Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{O}_5$ : 347.1859. Found: 347.1852.

(2R)-(-)- Ethyl 8-(*p*-methoxybenzyloxy)-2-methoxymethoxymethyl-2-methyl-6-octynoate (29).



アルコール(27)(80 mg, 0.23 mmol)のジイソプロピルエチルアミン(1 ml)溶液に0℃にて、クロロメチルメチルエーテル(186 mg, 2.31 mmol)を滴下し、室温にて1 h 攪拌した。溶媒を留去した後、蒸留水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残留物を

シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(4:1, v/v)溶出部より、メトキシメチルエーテル(29)(74 mg, 88%)を無色油状物として得た。

$[\alpha]_D^{25} -1.58^\circ$  ( $c = 0.95$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 1720 (C=O), 1610, 1510, 1460, 1250, 1120, 1110, 1040.

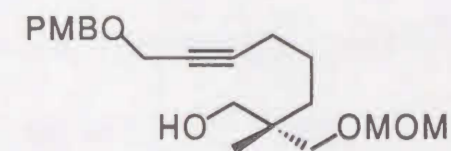
$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.23 (3 H, s,  $\text{CCH}_3$ ), 1.25 (3 H, t,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 1.64 (4 H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.24 (2 H, m,  $\text{CCH}_2$ ), 3.33 (3 H, s,  $\text{OCH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.56 (2 H, m,  $\text{CH}_2\text{OMOM}$ ), 3.80 (3 H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 4.11 (2 H, t,  $J = 2.2$  Hz,  $\text{CCH}_2\text{O}$ ), 4.15 (2 H, q,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.51 (2 H, s,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.59 (2 H, s,  $\text{OCH}_2\text{OCH}_3$ ), 6.88 (2 H, d,  $J = 8.6$  Hz,  $o\text{-MeOPh}$ ), 7.28 (2 H, d,  $J_{\text{H}} = 8.6$  Hz,  $m\text{-MeOPh}$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 14.2 ( $\text{CH}_3$ ), 19.3 ( $\text{CH}_2$ ), 19.8 ( $\text{CH}_3$ ), 23.6 ( $\text{CH}_2$ ), 35.2 ( $\text{CH}_2$ ), 46.7 (C), 55.3 ( $\text{CH}_3$ ), 57.3 ( $\text{CH}_2$ ), 60.5 ( $\text{CH}_2$ ), 71.0 ( $\text{CH}_2$ ), 73.2 ( $\text{CH}_2$ ), 76.4 (C), 86.4 (C), 96.6 ( $\text{CH}_2$ ), 113.8 (CH), 129.7 (C), 129.7 (CH), 159.3 (C), 175.6 (C).

EI-MS ( $m/z$ ): 392 ( $\text{M}^+$ ).

HR-MS ( $m/z$ ) ( $\text{M}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_6$ : 392.2199. Found: 392.2182.

(2R)-(+)-8-(*p*-methoxybenzyloxy)-2-methoxymethoxymethyl-2-methyl-6-octyn-1-ol (30).



水素化リチウムアルミニウム(5 mg, 0.14 mmol)の無水THF(1 ml)懸濁液に0℃にてエステル(29)(56 mg, 0.14 mmol)の無水THF(0.5 ml)溶液を滴下し、室温にて30 min 攪拌した。反応混合物に0℃にて含水エーテルを加え、沈殿物をセライトを通してろ過した。エーテルで沈殿物を洗浄した後、ろ液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢



酸エチル(2:1, v/v)溶出部より、アルコール(30)(44 mg, 88%)を無色油状物として得た。

$[\alpha]_D^{25} +3.48^\circ$  (c = 1.01,  $\text{CHCl}_3$ ).

IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 3510 (OH), 1620, 1520, 1470, 1260, 1160, 1120, 1050, 920.

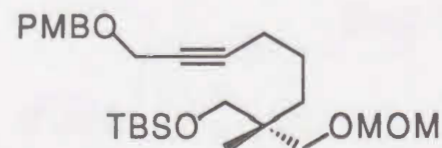
$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.87 (3 H, s,  $\text{CCH}_3$ ), 1.48 (4 H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.44 (1 H, brs, OH,  $\text{D}_2\text{O}$  exchangeable), 3.36 (3 H, s,  $\text{OCH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.41 (2 H, d,  $J = 2.0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OMOM}$ ), 3.49 (2 H, s,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.80 (3 H, s,  $\text{PhOCH}_3$ ), 4.12 (2 H, t,  $J = 2.1$  Hz,  $\text{CCH}_2\text{O}$ ), 4.52 (2 H, s,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.60 (2 H, s,  $\text{OCH}_2\text{OCH}_3$ ), 6.88 (2 H, d,  $J = 8.8$  Hz,  $o\text{-MeOPh}$ ), 7.28 (2 H, d,  $J = 8.8$  Hz,  $m\text{-MeOPh}$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 18.8 ( $\text{CH}_3$ ), 19.6 ( $\text{CH}_2$ ), 22.7 ( $\text{CH}_2$ ), 33.7 ( $\text{CH}_2$ ), 38.4 (C), 55.2 ( $\text{CH}_3$ ), 55.3 ( $\text{CH}_3$ ), 57.3 ( $\text{CH}_2$ ), 69.4 ( $\text{CH}_2$ ), 70.9 ( $\text{CH}_2$ ), 74.7 ( $\text{CH}_2$ ), 76.2 (C), 86.8 (C), 96.7 ( $\text{CH}_2$ ), 113.7 (CH), 129.6 (C), 129.7 (CH), 159.2 (C).

EI-MS ( $m/z$ ): 350 ( $\text{M}^+$ ).

HR-MS ( $m/z$ ) ( $\text{M}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_5$ : 350.2093. Found: 350.2080.

(2*R*)-(+) -2-*tert*-Butyldimethylsilyloxymethyl-8-(*p*-methoxybenzyloxy)-2-methoxymethoxymethyl-6-octyne (31).



アルコール(30)(80 mg, 0.23 mmol)の無水塩化メチレン(1 ml)溶液に0℃にて、触媒量の4-ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン(163 mg, 1.26 mmol)および、*tert*-ブチルジメチルシリルクロリド(152 mg, 1.01 mmol)を加え、室温にて8 h 撹拌した。反応混合物に蒸留水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で

洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(19:1, v/v)溶出部より、シリルエーテル(31)(53 mg, 91%)を無色油状物として得た。

$[\alpha]_D^{25} +6.52^\circ$  (c = 0.16,  $\text{CHCl}_3$ ).

IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 1620, 1520, 1470, 1260, 1160, 1100, 1060, 950.

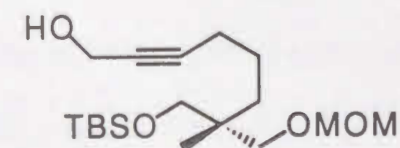
$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.02 (6 H, s,  $\text{SiMe}_2$ ), 0.84 (3 H, s,  $\text{CCH}_3$ ), 0.88 (9 H, s,  $\text{t-Bu}$ ), 1.15 (2 H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.49 (2 H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.61 (1 H, m, OH,  $\text{D}_2\text{O}$  exchangeable), 2.21 (2 H, m,  $\text{CCH}_2$ ), 3.30 (2 H, s,  $\text{CH}_2\text{OTBS}$ ), 3.34 (3 H, s,  $\text{OCH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.36 (2 H, d,  $J = 2.7$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OMOM}$ ), 3.80 (3 H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 4.11 (2 H, t,  $J = 2.2$  Hz,  $\text{CCH}_2\text{O}$ ), 4.52 (2 H, s,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.58 (2 H, s,  $\text{OCH}_2\text{OCH}_3$ ), 6.88 (2 H, d,  $J = 8.8$  Hz,  $o\text{-MeOPh}$ ), 7.28 (2 H, d,  $J = 8.8$  Hz,  $m\text{-MeOPh}$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 18.2 (C), 19.0 ( $\text{CH}_3$ ), 19.7 ( $\text{CH}_2$ ), 22.8 ( $\text{CH}_2$ ), 25.8 ( $\text{CH}_3$ ), 33.8 ( $\text{CH}_2$ ), 39.0 (C), 55.0 ( $\text{CH}_3$ ), 55.3 ( $\text{CH}_3$ ), 57.3 ( $\text{CH}_2$ ), 66.8 ( $\text{CH}_2$ ), 70.9 ( $\text{CH}_2$ ), 71.9 ( $\text{CH}_2$ ), 76.0 (C), 87.0 (C), 96.8 ( $\text{CH}_2$ ), 113.8 (CH), 129.4 (C), 129.7 (CH), 159.3 (C).

EI-MS ( $m/z$ ): 419 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OMe}$ ).

HR-MS ( $m/z$ ) ( $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OMe}$ ) Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{O}_4\text{Si}$ : 419.2617. Found: 419.2619.

(7*R*)-(+) -7-*tert*-Butyldimethylsilyloxymethyl-7-methoxymethoxymethyl-oct-2-yn-1-ol (32).



*p*-メトキシベンジルエーテル(31)(49 mg, 0.11 mmol)の塩化メチレン(0.9 ml)-蒸留水(0.05 ml)混合溶液に0℃にて、DDQ(26.5 mg, 0.12 mmol)を加え、室温にて1 h 撹拌した。反応混合物をろ過した後、蒸留水を加え塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和



炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(9:1, v/v)溶出部より、アルコール(32)(19 mg, 52%)を無色油状物として得た。

$[\alpha]_D^{25} +3.35^\circ$  ( $c = 0.90$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

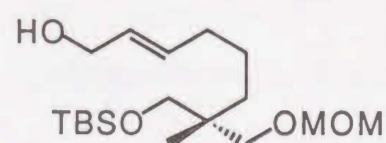
IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3430 (OH), 2360 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 1470, 1390, 1250, 1220, 1150, 920.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.02 (6 H, s,  $\text{SiMe}_2$ ), 0.84 (3 H, s,  $\text{CH}_3$ ), 0.89 (9 H, s,  $^t\text{Bu}$ ), 1.33 (2 H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.47 (2 H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.59 (1 H, m, OH,  $\text{D}_2\text{O}$  exchangeable), 2.19 (2 H, m,  $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}$ ), 3.30 (2 H, s,  $\text{CH}_2\text{OTBS}$ ), 3.35 (3 H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.36 (2 H, s,  $\text{CH}_2\text{OMOM}$ ), 4.25 (2 H, brs,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 4.59 (2 H, s,  $\text{OCH}_2\text{OMe}$ ).

EI-MS ( $m/z$ ): 313 ( $\text{M}^+ - \text{OMe}$ ).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{Si}$ : C, 62.74; H, 10.53. Found: C, 62.38; H, 10.83.

(7*R*)-(+)-(*E*)-7-*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl-7-methoxymethoxymethyl-oct-2-en-1-ol (33).



水素化リチウムアルミニウム(145 mg, 3.82 mmol)の無水 THF (2 ml)懸濁液に0℃にてアルコール(32)(1.31 g, 3.80 mmol)の無水 THF (20 ml)溶液を滴下し、室温にて23 h 攪拌した。反応混合物に0℃にて含水エーテルを加え、沈殿物をセライトを通してろ過した。ジエチルエーテルで沈殿物を洗浄した後、ろ液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(2:1, v/v)溶出部より、アリルアルコール(33)(956 mg, 72%)を無色油状物として得た。

$[\alpha]_D^{25} +4.00^\circ$  ( $c = 1.01$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

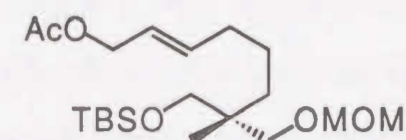
IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3400 (OH), 1470, 1390, 1250, 1150, 1100, 1050, 970, 920.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.02 (6 H, s,  $\text{SiMe}_2$ ), 0.82 (3 H, s,  $\text{CH}_3$ ), 0.88 (9 H, s,  $^t\text{Bu}$ ), 1.28 (4 H, m,  $\text{CH}_2 \times 2$ ), 1.57 (1 H, brs, OH,  $\text{D}_2\text{O}$  exchangeable), 2.03 (2 H, m,  $\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$ ), 3.29 (2 H, s,  $\text{CH}_2\text{OTBS}$ ), 3.34 (3 H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.36 (2 H, s,  $\text{CH}_2\text{OMOM}$ ), 4.09 (2 H, brs,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 4.59 (2 H, s,  $\text{OCH}_2\text{OMe}$ ), 5.67 (2 H, m, olefinic H).

EI-MS ( $m/z$ ): 315 ( $\text{M}^+ - \text{OMe}$ ).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Si}$ : C, 62.38; H, 11.05. Found: C, 62.22; H, 11.44.

(7*R*)-(+)-(*E*)-7-*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl-7-methoxymethoxymethyl-2-octenyl acetate (34).



アリルアルコール(33)(465 mg, 1.34 mmol)のピリジン(2 ml, 24.7 mmol)溶液に0℃にて、無水酢酸(2.16 g, 21.2 mmol)を加え、室温にて2 h 攪拌した。反応混合物に蒸留水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(4:1, v/v)溶出部より、アセチル体(34)(516 mg, 99%)を無色油状物として得た。

$[\alpha]_D^{25} +3.92^\circ$  ( $c = 1.02$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1740 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1470, 1360, 1230, 1150, 1100, 1050, 970, 920.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.02 (6 H, s,  $\text{SiMe}_2$ ), 0.82 (3 H, s,  $\text{CH}_3$ ), 0.88 (9 H, s,  $^t\text{Bu}$ ), 1.28 (4 H, m,  $\text{CH}_2 \times 2$ ), 2.05 (2 H, m,  $\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$ ), 2.06 (3 H, s,  $\text{COCH}_3$ ), 3.29 (2 H, s,  $\text{CH}_2\text{OTBS}$ ), 3.34 (5 H, s,  $\text{OCH}_3$  and  $\text{CH}_2\text{OMOM}$ ), 4.50 (2 H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{OAc}$ ), 4.59



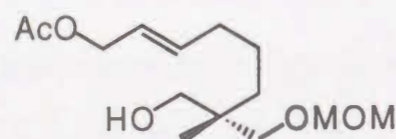
(2 H, s,  $\text{OCH}_2\text{OMe}$ ), 5.66 (2 H, m, olefinic H).

EI-MS ( $m/z$ ): 357 ( $M^+ - \text{OMe}$ ).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{Si}$ : C, 61.81; H, 10.38. Found: C, 61.35; H, 10.65.

(2S)-(+)-(E)-8-Acetoxy-2-methoxymethoxymethyl-2-methyl-6-octen-1-ol

(35).



シリルエーテル (34) (484 mg, 1.25 mmol) の無水 THF (10 ml) 溶液に 0 °C にて、フッ化テトラブチルアンモニウム (1.0 M THF 溶液, 1.25 ml, 1.25 mmol) を滴下し、室温にて 30 min 攪拌した。反応混合物に蒸留水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (4:1, v/v) 溶出部より、アルコール (35) (311 mg, 91%) を無色油状物として得た。

$[\alpha]_D^{25} +6.25^\circ$  ( $c=1.12$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3480 (OH), 1740 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1470, 1380, 1230, 1150, 1100, 1050, 970, 920.

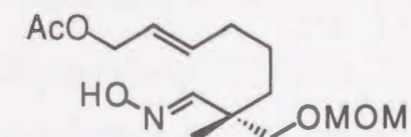
$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.85 (3 H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.35 (4 H, m,  $\text{CH}_2 \times 2$ ), 2.07 (2 H, m,  $\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$ ), 2.07 (3 H, s,  $\text{COCH}_3$ ), 2.42 (1 H, m, OH,  $\text{D}_2\text{O}$  exchangeable), 3.37 (3 H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.41 (2 H, d,  $J = 2.4$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OMOM}$ ), 3.48 (2 H, m,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 4.51 (2 H, d,  $J = 6.1$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OAc}$ ), 4.61 (2 H, s,  $\text{OCH}_2\text{OMe}$ ), 5.67 (2 H, m, olefinic H).

EI-MS ( $m/z$ ): 274 ( $M^+$ ).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_5$ : C, 61.29; H, 9.55. Found: C, 61.06; H, 9.72.

(7S)-(+)-(E)-7-hydroxyiminomethyl-7-methoxymethoxymethyl-2-octenyl acetate

(37).



塩化オキサリル (364 mg, 2.87 mmol) の無水塩化メチレン (4 ml) 溶液に -78 °C にて、ジメチルスルホキシド (451 mg, 5.78 mmol) およびアルコール (35) (610 mg, 2.22 mmol) の無水塩化メチレン (8 ml) 溶液を滴下し、同温にて 20 min 攪拌した。この反応溶液に、トリエチルアミン (1.12 g, 11.1 mmol) を滴下し -78 °C にて 20 min、さらに室温にて 40 min 攪拌した。反応混合物に蒸留水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残留物にジエチルエーテルを加えて不溶物をろ過した。溶媒を留去しアルデヒド (36) (610 mg, 100%) を明黄色油状物として得た。本品は精製することなく次の反応に付した。

IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1740 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1460, 1370, 1230, 1150, 1110, 1050, 970, 920.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.09 (3 H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.35 (4 H, m,  $\text{CH}_2 \times 2$ ), 2.06 (5 H, s,  $\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$  and  $\text{COCH}_3$ ), 3.33 (3 H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.49 (1 H, d,  $J = 9.4$  Hz,  $\text{CHHOMOM}$ ), 3.62 (1 H, d,  $J = 9.4$  Hz,  $\text{CHHOMOM}$ ), 4.50 (2 H, d,  $J = 6.2$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OAc}$ ), 4.58 (2 H, s,  $\text{OCH}_2\text{OMe}$ ), 5.65 (2 H, m, olefinic H), 9.54 (1 H, s, CHO).

ヒドロキシアミン塩酸塩 (310 mg, 4.46 mmol) と酢酸ナトリウム (455 mg, 5.55 mmol) の無水メタノール (13 ml) 溶液に、アルデヒド (36) (610 mg, 2.24 mmol) の無水メタノール (10 ml) 溶液を加え、室温にて 24 h 攪拌した。溶媒を留去し反応混合物に蒸留水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (2:1, v/v) 溶出部より、syn - オキシム (37) (543 mg, 85%)



を無色油状物として得た。

$[\alpha]_D^{25} +3.00^\circ$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

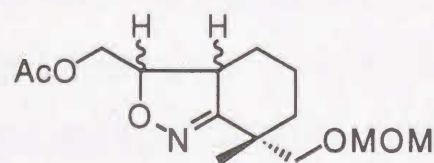
IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3400 (OH), 1740 (C=O), 1440, 1390, 1240, 1150, 1110, 1050, 940.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.11 (3 H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.42 (4 H, m,  $\text{CH}_2 \times 2$ ), 2.06 (2 H, m,  $\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$ ), 2.06 (3 H, s,  $\text{COCH}_3$ ), 3.35 (3 H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.43 (2 H, d,  $J = 1.5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OMOM}$ ), 4.51 (2 H, d,  $J = 6.1$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OAc}$ ), 4.61 (2 H, s,  $\text{OCH}_2\text{OMe}$ ), 5.66 (2 H, m, olefinic H), 7.36 (1 H, s,  $\text{CH}=\text{N}$ ), 7.62 (1 H, brs,  $\text{C}=\text{NOH}$ ,  $\text{D}_2\text{O}$  exchangeable).

EI-MS ( $m/z$ ): 270 ( $\text{M}^+ - \text{OH}$ ).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ : C, 58.52; H, 8.77; N, 4.87. Found: C, 58.91; H, 9.03; N, 4.65.

**(7S)-3-Acetoxymethyl-3,3a,4,5,6,7-hexahydro-7-methoxymethoxymethyl-7-methyl-2,1-benzisoxazole (39a,b).**



オキシム (37) (280 mg, 0.97 mmol) の無水塩化メチレン (20 ml) 溶液に、室温にて7% 次亜塩素酸ナトリウム水溶液 (1.5 ml, 1.41 mmol) ゆっくりと滴下し、同温にて16 h 攪拌した。反応混合物に蒸留水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (2:1, v/v) 溶出部より、イソキサゾリン (39a,b) (246 mg, 88%) を分離困難な1:1のジアステレオマー混合物として得た。このものは無色油状物である。

IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1740 (C=O), 1450, 1370, 1240, 1150, 1110, 1050, 920.

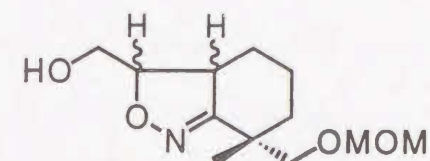
$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.23 (3/2 H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.32 (3/2 H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.37-2.16 (6 H, m,  $\text{CH}_2 \times 3$ ), 2.09 (3 H, s,  $\text{COCH}_3$ ), 3.03 (1 H, m,  $\text{CHC}=\text{N}$ ), 3.35 (3/2 H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.37 (3/2 H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.48 (1/2 H, d,  $J = 9.5$  Hz,  $\text{CHHOMOM}$ ), 3.59 (1/2 H, d,  $J = 9.5$  Hz,  $\text{CHHOMOM}$ ), 3.69 (2/2 H, s,  $\text{CH}_2\text{OMOM}$ ), 4.22 (3 H, m,  $\text{CH}_2\text{OAc}$  and  $\text{CHON}$ ), 4.61 (2/2 H, s,  $\text{OCH}_2\text{OMe}$ ), 4.66 (2/2 H, s,  $\text{OCH}_2\text{OMe}$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 20.8 ( $\text{CH}_3$ ), 21.0 and 20.5 ( $\text{CH}_2$ ), 22.6 and 20.4 ( $\text{CH}_3$ ), 32.3 and 32.3 ( $\text{CH}_2$ ), 36.7 and 35.7 ( $\text{CH}_2$ ), 38.8 and 38.6 (C), 49.0 and 48.7 (CH), 55.3 and 55.2 ( $\text{CH}_3$ ), 64.6 ( $\text{CH}_2$ ), 71.7 ( $\text{CH}_2$ ), 73.7 ( $\text{CH}_2$ ), 83.2 and 82.5 (CH), 96.8 and 96.6 ( $\text{CH}_2$ ), 164.0 and 163.5 (C), 170.8 (C).

EI-MS ( $m/z$ ): 285 ( $\text{M}^+$ ).

HR-MS ( $m/z$ ) ( $\text{M}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ : 285.1576. Found: 285.1581.

**(7S)-3,3a,4,5,6,7-Hexahydro-3-hydroxymethyl-7-methoxymethoxymethyl-7-methyl-2,1-benzisoxazole (40a,b).**



イソキサゾリン (39a,b) (246 mg, 0.86 mmol) の THF (3 ml) - 蒸留水 (1 ml) 混合溶液に、室温にて水酸化リチウム一水和物 (108 mg, 2.57 mmol) を加え、同温にて3 h 攪拌した。溶媒を留去し反応混合物に蒸留水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (2:1, v/v) 溶出部より、分離困難な1:1のジアステレオマー混合物としてアルコール (40a,b) (158 mg, 75%) を無色油状物として得た。



IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3430 (OH), 1460, 1150, 1110, 1050, 920.

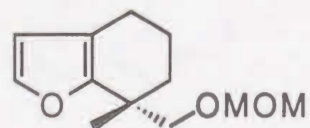
$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.23 (3/2 H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.32 (3/2 H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.35-2.15 (7 H, m,  $\text{CH}_2 \times 3$  and OH,  $\text{D}_2\text{O}$  exchangeable), 3.21 (1 H, m,  $\text{CHC}=\text{N}$ ), 3.35 (3/2 H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.38 (3/2 H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.47 (1/2 H, d,  $J = 9.5$  Hz,  $\text{CHHOMOM}$ ), 3.61 (1/2 H, d,  $J = 9.5$  Hz,  $\text{CHHOMOM}$ ), 3.65 (1 H, m,  $\text{CHHOH}$ ), 3.67 (2/2 H, d,  $J = 1.2$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OMOM}$ ), 3.86 (1 H, m,  $\text{CHHOH}$ ), 4.18 (1 H, m,  $\text{CHON}$ ), 4.61 (2/2 H, s,  $\text{OCH}_2\text{OMe}$ ), 4.67 (2/2 H, s,  $\text{OCH}_2\text{OMe}$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 20.9 and 20.4 ( $\text{CH}_2$ ), 22.4 and 20.4 ( $\text{CH}_3$ ), 32.2 and 32.0 ( $\text{CH}_2$ ), 36.6 and 35.6 ( $\text{CH}_2$ ), 38.7 and 38.4 (C), 47.3 and 47.0 (CH), 55.2 and 55.1 ( $\text{CH}_3$ ), 62.8 and 62.5 ( $\text{CH}_2$ ), 73.6 and 71.6 ( $\text{CH}_2$ ), 86.3 and 85.6 (CH), 96.7 and 96.5 ( $\text{CH}_2$ ), 164.7 and 164.3 (C).

EI-MS ( $m/z$ ): 243 ( $\text{M}^+$ ).

HR-MS ( $m/z$ ) ( $\text{M}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ : 243.1470. Found: 243.1472.

(*R*)-(+)-4,5,6,7-Tetrahydro-7-methoxymethoxymethyl-7-methylbenz[*b*]furan (42).



アルコール (40a,b) (228 mg, 0.94 mmol)、ホウ酸トリメチル (970 mg, 9.34 mmol) および触媒量のラネーニッケル (W-2) のメタノール (9 ml)-蒸留水 (1 ml) 混合懸濁液を水素圧  $2.0 \text{ kg/cm}^2$  下、室温にて 11 h 攪拌した。反応混合物をセライトを通してろ過した後、溶媒を留去し得られる残留物に蒸留水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残留物の無水塩化メチレン (4 ml) 溶液に触媒量の *p*-トルエンスルホン酸を加え、室温にて 5 min 攪拌した。反応混合物を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し

た。溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (19:1, v/v) 溶出部より、フラン体 (42) (158 mg, 80%) を無色油状物として得た。

$[\alpha]_D^{25} +3.30^\circ$  ( $c = 0.30$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

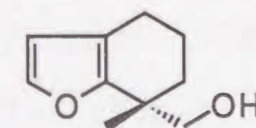
IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 2930, 1150, 1110, 1050, 920, 880, 740.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.25 (3 H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.51 (1 H, m,  $\text{CHH}$ ), 1.78 (2 H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.92 (1 H, m,  $\text{CHH}$ ), 2.42 (2 H, t,  $J = 6.1$  Hz,  $\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$ ), 3.32 (3 H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.53 (1 H, d,  $J = 9.3$  Hz,  $\text{CHHOMOM}$ ), 3.62 (1 H, d,  $J = 9.3$  Hz,  $\text{CHHOMOM}$ ), 4.59 (2 H, s,  $\text{OCH}_2\text{OMe}$ ), 6.16 (1 H, d,  $J = 2.0$  Hz,  $\text{CH}=\text{CHO}$ ), 7.24 (1 H, d,  $J = 2.0$  Hz,  $\text{CH}=\text{CHO}$ ).

EI-MS ( $m/z$ ): 210 ( $\text{M}^+$ ).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_3$ : C, 68.55; H, 8.63. Found: C, 68.28; H, 8.83.

(*R*)-(+)-4,5,6,7-Tetrahydro-7-hydroxymethyl-7-methylbenz[*b*]furan (43).



フラン体 (42) (158 mg, 0.75 mmol) の無水メタノール (3 ml) 溶液に、数滴の濃塩酸を滴下し、60  $^\circ\text{C}$  にて 80 min 攪拌した。溶媒を留去した後、反応混合物に蒸留水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (4:1, v/v) 溶出部より、アルコール (43) (113 mg, 90%) を無色油状物として得た。

$[\alpha]_D^{25} +15.60^\circ$  ( $c = 0.87$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3400 (OH), 1500, 1450, 1150, 1110, 1040, 910..

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.23 (3 H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.52 (1 H, m,  $\text{CHH}$ ), 1.59 (1 H, brs,

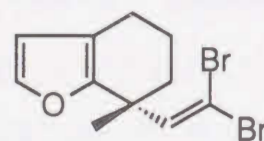


OH, D<sub>2</sub>O exchangeable), 1.80 (3 H, m, CH<sub>2</sub> and CHH), 2.41 (2 H, m, CH<sub>2</sub>C=C), 3.57 (1 H, d, J = 10.7 Hz, CHHOH), 3.69 (1 H, d, J = 10.7 Hz, CHHOH), 6.16 (1 H, d, J = 1.7 Hz, CH=CHO), 7.25 (1 H, d, J = 1.7 Hz, CH=CHO).

EI-MS (m/z): 166 (M<sup>+</sup>).

Anal. Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>: C, 72.26; H, 8.49. Found: C, 72.02; H, 8.48.

(7R)-(+)-7-(2,2-Dibromoethenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-7-methylbenz[b]furan  
(45).



塩化オキサリル (199 mg, 1.57 mmol) の無水塩化メチレン (2 ml) 溶液に -78 °C にて、ジメチルスルホキシド (244 mg, 3.13 mmol) およびアルコール (43) (200 mg, 1.20 mmol) の無水塩化メチレン (2 ml) 溶液を滴下し、同温にて 20 min 攪拌した。この反応溶液に、トリエチルアミン (609 mg, 6.02 mmol) を滴下し -78 °C にて 20 min、さらに室温にて 40 min 攪拌した。反応混合物に蒸留水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残留物にジエチルエーテルを加えて不溶物をろ過した。溶媒を留去しアルデヒド (44) (194 mg, 97%) を明黄色油状物として得た。本品は精製することなく次の反応に付した。

IR (neat) cm<sup>-1</sup>: 1729 (C=O), 1500, 1460, 1150, 1100, 1060, 890.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.38 (3 H, s, CH<sub>3</sub>), 1.56 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 1.79 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 2.48 (2 H, m, CH<sub>2</sub>C=C), 6.25 (1 H, d, J = 1.8 Hz, CH=CHO), 7.33 (1 H, d, J = 1.8 Hz, CH=CHO), 9.58 (1 H, s, CHO).

アルデヒド (44) (194 mg, 1.2 mmol)、四臭化炭素 (0.99 g, 3.0 mmol) の無水塩化メチレン (4 ml) 溶液に、0 °C にてトリフェニルホスフィン (1.57 g, 6.0 mmol) を加え、同温にて 2 h 攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン溶出部より、ジプロミド (45) (366 mg, 95%) を淡紫色油状物として得た。

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> +48.40° (c = 0.73, CHCl<sub>3</sub>).

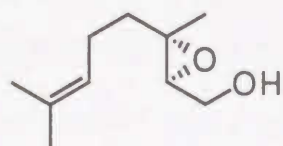
IR (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 1610, 1510, 1460, 1280, 1160, 1100, 900.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.42 (3 H, s, CH<sub>3</sub>), 1.75 (3 H, m, CH<sub>2</sub>CH), 2.06 (1 H, m, CH), 2.43 (2 H, m, CH<sub>2</sub>C=C), 6.15 (1 H, d, J = 2.0 Hz, CH=CHO), 6.65 (1 H, s, CH=CBr<sub>2</sub>), 7.26 (1 H, brs, CH=CHO).

MS (m/z): 320 (M<sup>+</sup>).

Anal. Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>OBr<sub>2</sub>: C, 41.29; H, 3.78. Found: C, 41.54; H, 3.95.



(-)-(2*S*, 3*S*)-Epoxygeraniol (48).<sup>7)</sup>

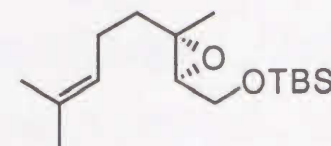
titanium tetrakisopropoxide (36.9 g, 0.13 mol) の無水塩化メチレン (400 ml) 溶液に -23 °C にて *L*-(+)-DET (26.8 g, 0.13 mol) の無水塩化メチレン (100 ml) 溶液を加え 5 min 攪拌した後、geraniol (20.0 g, 0.13 mol) 及び *tert*-butyl hydroperoxide (1.96 M solution in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 130 ml, 0.26 mol) を加えた後、同温で 18 h 静置した。反応混合物に -23 °C で 10 % 酒石酸水溶液 280 ml を加え、同温で 30 min 攪拌した後、さらに室温で 1 h 攪拌して有機層と水層を分離し、有機層を蒸留水で洗浄した。溶媒を留去し得られる残留物をジエチルエーテル (300 ml) で希釈し、1N NaOH (200 ml) を加え、0 °C にて 30 min 攪拌した。分液後、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (9:1, v/v) 溶出部より、エポキシゲラニオール (48) (17.2 g, 78%) を無色油状物として得た。

$[\alpha]_D^{25} -5.5^\circ$  ( $c = 1.3$ , CHCl<sub>3</sub>). (lit.<sup>7)</sup>  $[\alpha]_D -6.4^\circ$  ( $c = 1.5$ , CHCl<sub>3</sub>)).

IR (neat) cm<sup>-1</sup>: 3600, 3446 (OH).

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.13 (3 H, s, Me), 1.35-1.90 (2 H, m, C=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.61 (3 H, s, allylic CH<sub>3</sub>), 1.69 (3 H, s, allylic CH<sub>3</sub>), 2.03-2.14 (2 H, m, C=CHCH<sub>2</sub>), 2.98 (1 H, dd,  $J = 6.7, 4.3$  Hz, CHCH<sub>2</sub>OH), 3.75 (2 H, m, CH<sub>2</sub>OH), 5.09 (1 H, m, olefinic H).

EI-MS ( $m/z$ ): 170 ( $M^+$ ).

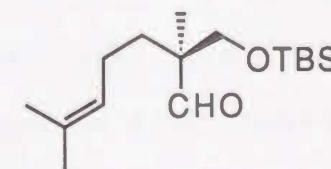
(-)-(2*S*, 3*S*)-Epoxygeraniol *tert*-butyldimethylsilylether (49).<sup>41b,c)</sup>

エポキシゲラニオール (48) (17.2 g, 101 mmol) の無水 DMF (200 ml) 溶液に -23 °C にて、imidazole (13.3 g, 202 mmol) 及び TBSCl (15.2 g, 101 mmol) を加え、-23 °C にて 3 h 攪拌した。反応混合物より溶媒を留去し、残留物を塩化メチレンで抽出した。有機層を蒸留水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (99:1, v/v) 溶出部より、シリルエーテル (49) (25.8 g, 90%) を無色油状物として得た。

$[\alpha]_D^{25} -4.4^\circ$  ( $c = 1.6$ , CHCl<sub>3</sub>). (lit.<sup>41b,c)</sup>  $[\alpha]_D -4.57^\circ$  ( $c = 1.00$ , CHCl<sub>3</sub>)).

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.08 (6 H, s, SiMe<sub>2</sub>), 0.91 (9 H, s, <sup>t</sup>Bu), 1.27 (3 H, s, Me), 1.24-1.79 (2 H, m, C=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.61 (3 H, s, allylic CH<sub>3</sub>), 1.69 (3 H, s, allylic CH<sub>3</sub>), 2.08 (2 H, m, C=CHCH<sub>2</sub>), 2.90 (1 H, t,  $J = 4.5$  Hz, CHCH<sub>2</sub>OTBS), 3.73 (2 H, d,  $J = 5.1$  Hz, CH<sub>2</sub>OTBS), 5.10 (1 H, m, olefinic H).

EI-MS ( $m/z$ ): 227 ( $M^+ - ^t$ Bu).

(2*S*)-(+) -2-*tert*-Butyldimethylsilyloxymethyl-2,6-dimethyl-5-heptenal(51).<sup>41b,c)</sup>



4-bromo-2,6-di-*tert*-butylphenol (55.6 g, 194.4 mmol) の塩化メチレン (300 ml) 溶液に室温にて trimethyl aluminium (1.03 M solution in n-hexane; 94.3 ml, 97.2 mmol) を滴下し、同温にて 1 h 攪拌した。この溶液に -78 °C にてシリルエーテル (49) (14.2 g, 49.8 mmol) の塩化メチレン (50 ml) 溶液を滴下し、同温にて 1 h 攪拌した。0 °C で反応混合物に 5% 塩酸を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン溶出部より、試薬のフェノール (52.5 g, 94%) を回収した後、ヘキサン-酢酸エチル (99:1, v/v) 溶出部より、アルデヒド (51) (7.70 g, 97%) を黄色油状物として得た。

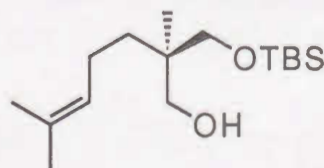
$[\alpha]_D^{25} + 6.5^\circ$  ( $c = 1.54$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). (lit.<sup>41b,c</sup>)  $[\alpha]_D + 6.45^\circ$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1730 (C=O), 1470, 1390, 1260, 1100, 1000, 940.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.07 (6 H, s, SiMe<sub>2</sub>), 0.82 (3 H, s, CH<sub>3</sub>), 0.90 (9 H, s, <sup>t</sup>Bu), 1.33 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 1.61 (3 H, s, allylic CH<sub>3</sub>), 1.68 (3 H, s, allylic CH<sub>3</sub>), 1.94 (2 H, m, C=CHCH<sub>2</sub>), 2.88 (1 H, d,  $J = 5.7$  Hz, OH, D<sub>2</sub>O exchangeable), 3.47 (1 H, d,  $J = 8.6$  Hz, CHHOTBS), 3.50 (4 H, s, d,  $J = 5.7$  Hz, CH<sub>2</sub>OH), 3.53 (1 H, d,  $J = 8.6$  Hz, CHHOTBS), 5.11 (1 H, m, olefinic H).

EI-MS ( $m/z$ ): 227 ( $M^+ - ^t\text{Bu}$ ).

(2*R*)-(+) - 2-*tert*-Butyldimethylsilyloxymethyl-2,6-dimethyl-5-hepten-1-ol (52).



アルデヒド (51) (7.90 g, 27.8 mmol) の無水メタノール (100 ml) 溶液に 0 °C にて水素化ホウ素ナトリウム (1.05 g, 27.8 mmol) を加え、室温にて 30 min 攪拌した。反応混合

物に 5% 希塩酸を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (4:1, v/v) 溶出部より、アルコール (52) (7.70 g, 97%) を無色油状物として得た。

$[\alpha]_D^{25} + 1.81^\circ$  ( $c = 1.10$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

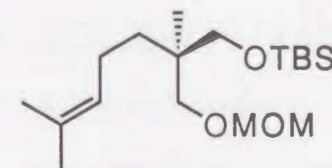
IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3446 (OH), 1470, 1260, 1100, 840.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.07 (6 H, s, SiMe<sub>2</sub>), 0.82 (3 H, s, CH<sub>3</sub>), 0.90 (9 H, s, <sup>t</sup>Bu), 1.33 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 1.61 (3 H, s, allylic CH<sub>3</sub>), 1.68 (3 H, s, allylic CH<sub>3</sub>), 1.94 (2 H, m, C=CHCH<sub>2</sub>), 2.89 (1 H, m, OH, D<sub>2</sub>O exchangeable), 3.50 (4 H, m, CH<sub>2</sub>OTBS and CH<sub>2</sub>OH), 5.10 (1 H, m, olefinic H).

EI-MS ( $m/z$ ): 229 ( $M^+ - ^t\text{Bu}$ ).

Anal. Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub>Si: C, 67.07; H, 11.96. Found: C, 66.59; H, 12.24.

(6*R*)-(+) - 7-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-6-methoxymethoxymethyl-2,6-dimethyl-2-heptene (53).



アルコール (52) (2.18 g, 7.61 mmol) のジイソプロピルエチルアミン (30 ml) 溶液に 0 °C にて、触媒量の 4-ジメチルアミノピリジンを加え、クロロメチルメチルエーテル (4.90 g, 60.9 mmol) を滴下し、室温にて 20 h 攪拌した。溶媒を留去し、反応混合物に蒸留水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-ジエチルエーテル (99:1, v/v) 溶出部より、メトキシメチルエーテル (53) (4.21 g, 90%) を無色油状物として得た。



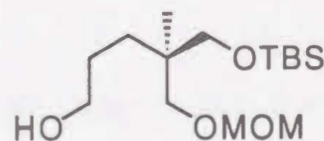
$[\alpha]_D^{25} +2.54^\circ$  ( $c = 2.36$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.02 (6 H, s,  $\text{SiMe}_2$ ), 0.85 (3 H, s,  $\text{CH}_3$ ), 0.89 (9 H, s,  $^t\text{Bu}$ ), 1.26 (2 H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.60 (3 H, s, allylic  $\text{CH}_3$ ), 1.68 (3 H, s, allylic  $\text{CH}_3$ ), 1.94 (2 H, m,  $\text{C}=\text{CHCH}_2$ ), 3.31 (2 H, s,  $\text{CH}_2\text{OTBS}$ ), 3.35 (3 H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.36 (2 H, s,  $\text{CH}_2\text{OMOM}$ ), 4.60 (2 H, s,  $\text{OCH}_2\text{OMe}$ ), 5.09 (1 H, m, olefinic H).

EI-MS ( $m/z$ ): 330 ( $\text{M}^+$ ).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Si}$ : C, 65.40; H, 11.59. Found: C, 65.03; H, 11.84.

(4*R*)-(+) -5-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-4-methoxymethoxymethyl-4-methyl-1-pentanol (54).



メトキシメチルエーテル (53) (6.60 g, 20.0 mmol) の無水塩化メチレン (120 ml) 溶液に  $-78^\circ\text{C}$  にて攪拌しながら溶液が青白色を呈するまでオゾンを導入した。同温にて反応溶液中に窒素気流を通して過剰のオゾン除去した後、水素化ホウ素ナトリウム (3.02 g, 80.0 mmol) を加え、室温にて 16 h 攪拌した。反応混合物に希塩酸を加え、塩化メチレンで抽出する。有機層を飽和食塩水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (4:1, v/v) 溶出部より、アルコール (54) (5.17 g, 84%) を無色油状物として得た。

$[\alpha]_D^{25} +3.80^\circ$  ( $c = 2.10$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3370 (OH), 1480, 1390, 1250, 1150, 1100, 1050, 920, 840.

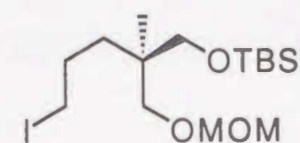
$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.02 (6 H, s,  $\text{SiMe}_2$ ), 0.85 (3 H, s,  $\text{CH}_3$ ), 0.89 (9 H, s,  $^t\text{Bu}$ ), 1.30 (2 H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.54 (3 H, m,  $\text{CH}_2$  and OH,  $\text{D}_2\text{O}$  exchangeable), 3.31 (2 H, s,  $\text{CH}_2\text{OTBS}$ ), 3.35 (3 H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.37 (2 H, d,  $J = 2.5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OMOM}$ ), 3.62 (2 H, m,

$\text{CH}_2\text{OH}$ ), 4.59 (2 H, s,  $\text{OCH}_2\text{OMe}$ ).

EI-MS ( $m/z$ ): 307 ( $\text{M}^+$ ).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{Si}$ : C, 58.78; H, 11.18. Found: C, 58.96; H, 11.52.

(2*R*)-(+) -1-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-5-iodo-2-methoxymethoxymethyl-2-methyl-pentane (56).



アルコール (54) (2.30 g, 7.50 mmol) の無水塩化メチレン (35 ml) 溶液に  $0^\circ\text{C}$  にて、トリエチルアミン (0.99 g, 9.78 mmol)、塩化メタンスルホニル (1.04 g, 9.08 mmol) を滴下し、室温にて 30 min 攪拌した。反応混合物に蒸留水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-ジエチルエーテル (99:1, v/v) 溶出部より、メシル体 (55) (2.90 g, 100%) を黄色油状物として得た。本品は精製することなく次の反応に付した。

IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1470, 1360, 1250, 1180, 1150, 1100, 1050, 960, 920, 840.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.03 (6 H, s,  $\text{SiMe}_2$ ), 0.85 (3 H, s,  $\text{CH}_3$ ), 0.88 (9 H, s,  $^t\text{Bu}$ ), 1.36 (2 H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.74 (2 H, m,  $\text{CH}_2$ ), 3.30 (2 H, s,  $\text{CH}_2\text{OTBS}$ ), 3.34 (3 H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.37 (2 H, s,  $\text{CH}_2\text{OMOM}$ ), 4.20 (2 H, t,  $J = 6.6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OMs}$ ), 4.59 (2 H, s,  $\text{OCH}_2\text{OMe}$ ).

メシル体 (55) (2.90 g, 7.50 mmol) の無水アセトン (90 ml) 溶液に室温にて、ヨウ化ナトリウム (2.25 g, 15.0 mmol) を加え、5 h 加熱還流した。溶媒を留去し、反応混合物に蒸留水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を 5% チオ硫酸ナトリウム水溶液お



よび飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(9:1, v/v)溶出部より、ヨウ素体(56)(2.87 g, 92%)を無色油状物として得た。

$[\alpha]_D^{25} +3.43^\circ$  ( $c = 2.04$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

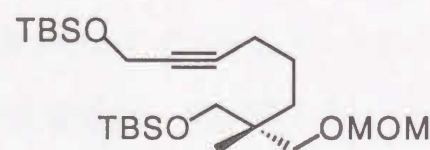
IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1470, 1390, 1250, 1150, 1100, 1050, 920, 840.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.03 (6 H, s,  $\text{SiMe}_2$ ), 0.84 (3 H, s,  $\text{CH}_3$ ), 0.89 (9 H, s,  $^t\text{Bu}$ ), 1.35 (2 H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.81 (2 H, m,  $\text{CH}_2$ ), 3.15 (2 H, t,  $J = 7.1\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{I}$ ), 3.29 (2 H, s,  $\text{CH}_2\text{OTBS}$ ), 3.35 (5 H, s,  $\text{OCH}_3$  and  $\text{CH}_2\text{OMOM}$ ), 4.59 (2 H, s,  $\text{OCH}_2\text{OMe}$ ).

EI-MS ( $m/z$ ): 385 ( $\text{M}^+ - \text{OMe}$ ).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{33}\text{IO}_3\text{Si}$ : C, 43.27; H, 7.99. Found: C, 43.02; H, 7.99.

(7R)-(+)-1,8-Di-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-7-methoxymethoxymethyl-7-methyl-2-octyne (57).



プロパルギル-*tert*-ブチルジメチルシリルエーテル<sup>42)</sup>(1.16 g, 6.81 mmol)の無水 THF (12 ml) 溶液に-78 °Cにて、*n*-ブチルリチウム(1.6 M ヘキサン溶液, 3.0 ml, 4.80 mmol)を滴下し、同温にて、30 min 攪拌し、0 °Cにて30 min 攪拌した。この反応溶液に、ヘキサメチルホスホリルアミド(1.29 g, 7.20 mmol)を加え、-78 °Cにて20 min 攪拌した。さらに、-78 °Cにて、ヨウ素体(56)(1.67 g, 4.01 mmol)の無水 THF (25 ml) 溶液を滴下し、0 °Cにて2 h 攪拌した。反応混合物に0 °Cにて蒸留水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(19:1, v/v)溶出部より、ジシリルエーテル(57)(1.43 g, 91%)を無色油状物

として得た。

$[\alpha]_D^{25} +2.42^\circ$  ( $c=0.41$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

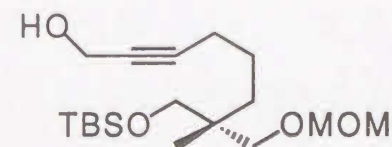
$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.03 (6 H, s,  $\text{SiMe}_2$ ), 0.12 (6 H, s,  $\text{SiMe}_2$ ), 0.84 (3 H, s,  $\text{CH}_3$ ), 0.88 (9 H, s,  $^t\text{Bu}$ ), 0.89 (9 H, s,  $^t\text{Bu}$ ), 1.35 (2 H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.47 (2 H, m,  $\text{CH}_2$ ), 2.17 (2 H, m,  $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}$ ), 3.29 (2 H, s,  $\text{CH}_2\text{OTBS}$ ), 3.34 (3 H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.35 (2 H, s,  $\text{CH}_2\text{OMOM}$ ), 4.29 (2 H, m,  $\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{OTBS}$ ), 4.59 (2 H, s,  $\text{OCH}_2\text{OMe}$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 18.2 (C), 19.0 ( $\text{CH}_3$ ), 19.7 ( $\text{CH}_2$ ), 22.8 ( $\text{CH}_2$ ), 25.9 ( $\text{CH}_3$ ), 33.9 ( $\text{CH}_2$ ), 39.0 (C), 52.0 ( $\text{CH}_2$ ), 55.0 ( $\text{CH}_3$ ), 66.8 ( $\text{CH}_2$ ), 71.9 ( $\text{CH}_2$ ), 78.7 (C), 85.3 (C), 96.8 ( $\text{CH}_2$ ).

EI-MS ( $m/z$ ): 401 ( $\text{M}^+ - ^t\text{Bu}$ ).

HR-MS ( $m/z$ ) ( $\text{M}^+ - ^t\text{Bu}$ ) Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{41}\text{O}_4\text{Si}_2$ : 401.2543. Found: 401.2529.

(7R)-(+)-7-*tert*-Butyldimethylsilyloxymethyl-7-methoxymethoxymethyl-oct-2-yn-1-ol (32).



ジシリルエーテル(57)(2.20 g, 4.79 mmol)の無水 THF (40 ml) 溶液に0 °Cにて、フッ化テトラブチルアンモニウム(1.0 M THF 溶液, 4.8 ml, 4.80 mmol)を滴下し、室温にて30 min 攪拌した。反応混合物に蒸留水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(4:1, v/v)溶出部より、アルコール(32)(1.31 g, 79%)を無色油状物として得た。

$[\alpha]_D^{25} +3.33^\circ$  ( $c = 2.10$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).



IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3430 (OH), 2360 (CC), 1460, 1260, 1220, 1160, 920.

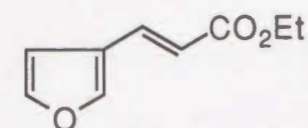
$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.02 (6 H, s,  $\text{SiMe}_2$ ), 0.84 (3 H, s,  $\text{CH}_3$ ), 0.89 (9 H, s,  $\text{tBu}$ ), 1.33 (2 H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.47 (2 H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.59 (1 H, m, OH,  $\text{D}_2\text{O}$  exchangeable), 2.19 (2 H, m,  $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}$ ), 3.30 (2 H, s,  $\text{CH}_2\text{OTBS}$ ), 3.35 (3 H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.36 (2 H, s,  $\text{CH}_2\text{OMOM}$ ), 4.25 (2 H, brs,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 4.59 (2 H, s,  $\text{OCH}_2\text{OMe}$ ).

EI-MS ( $m/z$ ): 313 ( $\text{M}^+ - \text{OMe}$ ).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{Si}$ : C, 62.74; H, 10.53. Found: C, 62.38; H, 10.83.

### 第一章第三節の実験の部

#### Ethyl (2*E*)-3-(3-furyl)-2-propenate (59)<sup>43)</sup>



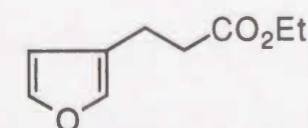
3-フルアルデヒド (58) (2.0 g, 20.8 mmol) の無水ベンゼン (40 ml) 溶液に (トリフェニルホスホルアニリデン) 酢酸エチル (9.43 g, 27.1 mmol) を加え、2 h 加熱還流した。反応混合物を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (49:1, v/v) 溶出部より、 $\alpha,\beta$ -不飽和エステル (59) (3.55 g, 100%) を無色固体として得た。さらに本品をヘキサン-酢酸エチルより再結晶し、mp. 37-38  $^{\circ}\text{C}$  の無色プリズム晶を得た。

IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 1700 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1640, 1320, 1270, 1080, 1060, 980.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.32 (3 H, t,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.24 (2 H, q,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 6.16 (1 H, d,  $J = 15.8$  Hz,  $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 6.59 (1 H, brs,  $\text{CH}=\text{CHO}$ ), 7.43 (1 H, t,  $J = 1.5$  Hz,  $\text{CH}=\text{CHO}$ ), 7.58 (1 H, d,  $J = 15.8$  Hz,  $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 7.65 (1 H, brs,  $\text{C}=\text{CHO}$ ).

EI-MS ( $m/z$ ): 166 ( $\text{M}^+$ ).

#### Ethyl 3-(3-furyl)propanate (60)<sup>45)</sup>





テルル (1.15 g, 9.05 mmol) および水素化ホウ素ナトリウム (680 mg, 18.1 mmol) の無水エタノール (20 ml) 溶液に、室温にて  $\alpha,\beta$ -不飽和エステル (59) (300 mg, 1.81 mmol) の無水エタノール (2 ml) 溶液を加え、同温にて 12 h 攪拌した。反応混合物をセライトを通してろ過し、溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (17:3, v/v) 溶出部より、エステル (60) (220 mg, 72%) を淡黄色油状物として得た。

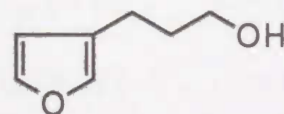
IR (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 1730 (C=O), 1360, 1300, 1160, 1020, 860.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.25 (3 H, t, J = 7.2 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.55 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 2.77 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 4.14 (2 H, q, J = 7.2 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.28 (1 H, brs, CH=CHO), 7.24 (1 H, brs, C=CHO), 7.34 (1 H, t, J = 1.7 Hz, CH=CHO).

EI-MS (m/z): 168 (M<sup>+</sup>).

HR-MS (m/z) (M<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>: 166.0787. Found: 166.0791.

### 3-(3-Furyl)propan-1-ol (61)<sup>45)</sup>



水素化リチウムアルミニウム (280 mg, 7.37 mmol) の無水 THF (10 ml) 懸濁液に 0 °C にてエステル (60) (413 mg, 2.46 mmol) の無水 THF (2 ml) 溶液を滴下し、室温にて 30 min 攪拌した。反応混合物に 0 °C にて含水エーテルを加え、沈殿物をセライトを通してろ過した。エーテルで沈殿物を洗浄した後、ろ液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (9:1, v/v) 溶出部より、アルコール (61) (260 mg, 84%) を淡黄色油状物として得た。

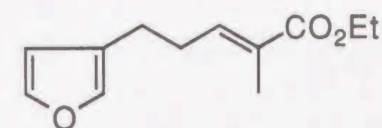
IR (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 3620 (OH), 1480, 1150, 1020, 860.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.42 (1 H, brs, OH, D<sub>2</sub>O exchangeable), 1.83 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 2.53 (2 H, t, J = 7.6 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.69 (2 H, t, J = 6.4 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 6.28 (1 H, brs, CH=CHO), 7.24 (1 H, brs, C=CHO), 7.35 (1 H, t, J = 1.5 Hz, CH=CHO).

EI-MS (m/z): 126 (M<sup>+</sup>).

HR-MS (m/z) (M<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>: 126.0681. Found: 126.0694.

### Ethyl (2E)-5-(3-furyl)-2-methyl-2-pentenoate (63)



塩化オキサリル (298 mg, 2.35 mmol) の無水塩化メチレン (4 ml) 溶液に -78 °C にて、ジメチルスルホキシド (319 mg, 4.08 mmol) およびアルコール (61) (255 mg, 2.05 mmol) の無水塩化メチレン (2 ml) 溶液を滴下し、同温にて 20 min 攪拌した。この反応溶液に、トリエチルアミン (993 mg, 9.81 mmol) を滴下し -78 °C にて 20 min、さらに室温にて 40 min 攪拌した。反応混合物に蒸留水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残留物にジエチルエーテルを加えて不溶物をろ過した。溶媒を留去しアルデヒド (62) (325 mg, 100%) を茶色油状物として得た。本品は精製することなく次の反応に付した。

アルデヒド (62) (325 mg, 2.05 mmol) の無水ベンゼン (10 ml) 溶液に 2-(トリフェニルホスホルアニリデン)プロピオン酸エチル (892 mg, 2.46 mmol) を加え、1 h 加熱還流した。反応混合物を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (99:1, v/v) 溶出部より、 $\alpha,\beta$ -不飽和エステル (63) (3.55 g, 100%) を淡黄色油状物として得た。



IR (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 1705 (C=O), 1630, 1360, 1250, 1100, 1020, 860.

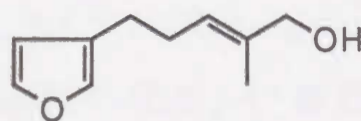
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.29 (3 H, t, J = 7.1 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.82 (3 H, d, J = 1.0 Hz, CH<sub>3</sub>), 2.45 (2 H, m, CH<sub>2</sub>CH=C), 2.56 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 4.19 (2 H, q, J = 7.1 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.28 (1 H, brs, CH=CHO), 6.78 (1 H, brt, J = 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>CH=C), 7.23 (1 H, brs, C=CHO), 7.35 (1 H, t, J = 1.5 Hz, CH=CHO).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 12.4 (CH<sub>3</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>), 23.9 (CH<sub>2</sub>), 29.2 (CH<sub>2</sub>), 60.5 (CH<sub>2</sub>), 110.8 (CH), 124.1 (C), 128.5 (C), 139.0 (CH), 141.0 (CH), 142.9 (CH), 168.1 (C).

EI-MS (m/z): 208 (M<sup>+</sup>).

HR-MS (m/z) (M<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>: 208.1099. Found: 208.1093.

(2E)-5-(3-Furyl)-2-methyl-2-penten-1-ol (64)<sup>46)</sup>



α,β-不飽和エステル (63) (2.37 g, 11.39 mmol) の無水塩化メチレン (50 ml) 溶液に -78 °C にてジイソブチルアルミニウムハイドライド (0.93 M ヘキサン溶液, 30.6 ml, 28.47 mmol) を滴下し、同温にて 30 min 攪拌した。反応混合物をエーテルで希釈した後、0 °C にて蒸留水 (19 ml) を滴下し、室温にて 1 h 攪拌した。沈殿物をセライトを通してろ過し、エーテルで沈殿物を洗浄した。ろ液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (17:3, v/v) 溶出部より、アリルアルコール (64) (1.75 g, 92%) を黄色油状物として得た。

IR (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 3550 (OH), 1360, 1150, 1050, 1020, 980, 860.

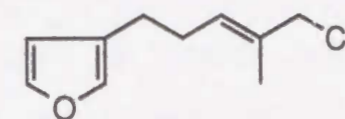
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.38 (1 H, brs, OH, D<sub>2</sub>O exchangeable), 1.65 (3 H, s,

CH<sub>3</sub>), 2.30 (2 H, m, CH<sub>2</sub>CH=C), 2.47 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 4.00 (2 H, s, CH<sub>2</sub>OH), 5.44 (1 H, brt, J = 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>CH=C), 6.28 (1 H, brs, CH=CHO), 7.22 (1 H, brs, C=CHO), 7.34 (1 H, t, J = 1.6 Hz, CH=CHO).

EI-MS (m/z): 166 (M<sup>+</sup>).

HR-MS (m/z) (M<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>: 166.0994. Found: 166.0990.

(3E)-3-(5-Chloro-4-methyl-3-pentenyl)furan (65)<sup>47)</sup>



アリルアルコール (64) (100 mg, 0.6 mmol) および四塩化炭素 (138 mg, 0.9 mmol) の無水塩化メチレン (2 ml) 溶液に、トリフェニルホスフィン (240 mg, 0.9 mmol) を加え、5 h 加熱還流した。反応混合物の溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (4:1, v/v) 溶出部より、アリルクロリド (65) (105 mg, 95%) を淡黄色油状物として得た。

IR (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 1520, 1450, 1280, 1180, 1080, 1040, 890.

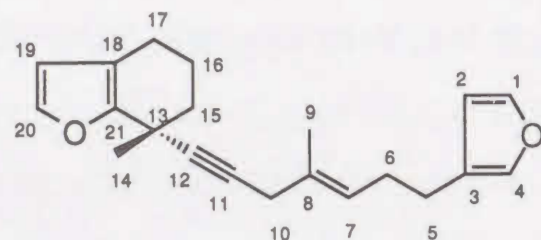
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.73 (3 H, s, CH<sub>3</sub>), 2.31 (2 H, m, CH<sub>2</sub>CH=C), 2.47 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 4.02 (2 H, s, CH<sub>2</sub>Cl), 5.56 (1 H, brt, J = 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>CH=C), 6.28 (1 H, brs, CH=CHO), 7.21 (1 H, brs, C=CHO), 7.35 (1 H, t, J = 1.5 Hz, CH=CHO).

EI-MS (m/z): 184 (M<sup>+</sup>).

HR-MS (m/z) (M<sup>+</sup>) Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>O<sup>35</sup>Cl: 184.0655. Found: 184.0646.

(7R)-(-)-7-((4E)-7-(3-Furyl)-4-methyl-4-heptene-1-yne)-4,5,6,7-tetrahydro-7-methylbenz[b]furan (72).





ジプロミド (45) (127 mg, 0.39 mmol) の無水 THF (2 ml) 溶液に -78 °C にて、*n*-ブチルリチウム (1.56 M ヘキサン溶液, 0.71 ml, 1.11 mmol) を滴下し、同温にて、30 min 攪拌し、0 °C にて 30 min 攪拌した。この反応溶液に、ヘキサメチルホスホリルアミド (1.29 g, 7.20 mmol) を加え、-78 °C にて 30 min 攪拌した後、同温にて、アリルクロリド (65) (73 mg, 0.39 mmol) の無水 THF (1 ml) 溶液を滴下し、0 °C にて 3 h 攪拌した。反応混合物に蒸留水を加え、ヘキサンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (9:1, v/v) 溶出部より、アルキン体 (72) (59 mg, 48%) を黄色油状物として得た。

$[\alpha]_D^{25} -1.58^\circ$  ( $c = 0.63$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 2920, 1500, 1440, 1160, 1020, 900, 880.

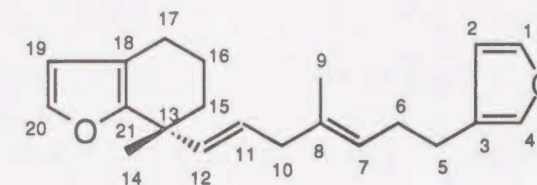
$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.52 (3 H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.61 (3 H, brs,  $\text{CH}=\text{CCH}_3$ ), 1.76 (4 H, m,  $\text{CH}_2 \times 2$ ), 2.28 (2 H, m,  $\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$ ), 2.44 (4 H, m,  $\text{CH}_2\text{C}=\text{CHO} \times 2$ ), 2.85 (2 H, s,  $\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{C}$ ), 5.43 (1 H, brt,  $\text{C}=\text{CHCH}_2$ ), 6.17 (1 H, d,  $J = 2.0$  Hz,  $\text{C}^{19}\text{H}=\text{CHO}$ ), 6.28 (1 H, brs,  $\text{C}^2\text{H}=\text{CHO}$ ), 7.21 (1 H, brs,  $\text{C}=\text{C}^4\text{HO}$ ), 7.26 (1 H, brs,  $\text{CH}=\text{C}^{20}\text{HO}$ ), 7.33 (1 H, t,  $J = 1.7$  Hz,  $\text{CH}=\text{C}^1\text{HO}$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : C-1 (142.5), C-2 (111.1), C-3 (124.8), C-4 (138.9), C-5 (24.8), C-6 (28.4), C-7 (124.8), C-8 (131.2), C-9 (16.2), C-10 (39.7), C-11 (77.9), C-12 (87.2), C-13 (32.1), C-14 (27.2), C-15 (28.7), C-16 (20.8), C-17 (22.4), C-18 (115.9), C-19 (110.3), C-20 (140.8), C-21 (152.7).

EI-MS ( $m/z$ ): 308 ( $\text{M}^+$ ).

HR-MS ( $m/z$ ) ( $\text{M}^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_2$ : 308.1776. Found: 308.1752.

(7*R*)-(-)-7-((1*E*, 4*E*)-7-(3-Furyl)-4-methyl-1,4-heptadienyl)-4,5,6,7-tetrahydro-7-methylbenz[*b*]furan (12)<sup>28)</sup>.



液体アンモニア (3 ml) に -78 °C にて、リチウム (4 mg, 0.58  $\mu\text{mol}$ ) を加え、アルキン体 (72) (59 mg, 0.19 mmol) の無水 THF (0.5 ml) 溶液を滴下し、同温にて 30 min 攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、アンモニア溶媒を留去し得られる残留物をジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-ベンゼン (9:1, v/v) 溶出部より、フラン体 (12) (34 mg, 56%) を黄色油状物として得た。

$[\alpha]_D^{25} -9.61^\circ$  ( $c = 0.50$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) (lit.<sup>28)</sup>  $[\alpha]_D +5^\circ$  ( $c = 0.88$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.33 (3 H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.53 (3 H, brs,  $\text{CH}=\text{CCH}_3$ ), 1.73 (4 H, m,  $\text{CH}_2 \times 2$ ), 2.23 (2 H, brq,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$ ), 2.42 (4 H, m,  $\text{CH}_2\text{C}=\text{CHO} \times 2$ ), 2.64 (2 H, brd,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{C}=\text{CHCH}_2\text{C}$ ), 5.06 (1 H, dt,  $J = 15.2, 1.5$  Hz,  $\text{CCH}=\text{CHCH}_2$ ), 5.14 (1 H, brt,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{C}=\text{CHCH}_2\text{C}$ ), 5.45 (1 H, dt,  $J = 15.2, 1.5$  Hz,  $\text{CCH}=\text{CHCH}_2$ ), 6.17 (1 H, d,  $J = 2.0$  Hz,  $\text{C}^{19}\text{H}=\text{CHO}$ ), 6.26 (1 H, brs,  $\text{C}^2\text{H}=\text{CHO}$ ), 7.19 (1 H, brs,  $\text{C}=\text{C}^4\text{HO}$ ), 7.26 (1 H, brs,  $\text{CH}=\text{C}^{20}\text{HO}$ ), 7.33 (1 H, t,  $J = 1.5$  Hz,  $\text{CH}=\text{C}^1\text{HO}$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : C-1 (142.5), C-2 (111.1), C-3 (124.9), C-4 (138.7), C-5 (25.0), C-6 (28.5), C-7 (127.1), C-8 (134.9), C-9 (16.1), C-10 (42.7), C-11 (124.3), C-12

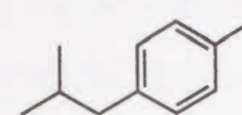


(138.9), C-13 (38.5), C-14 (26.0), C-15 (38.3), C-16 (20.0), C-17 (22.6), C-18 (116.7), C-19 (110.1), C-20 (140.6), C-21 (154.7).

EI-MS ( $m/z$ ): 310 ( $M^+$ ).

## 第二章第二節の実験の部: The synthesis of (*S*)-(+)-Ibuprofen

### 4-isobutyl iodobenzene ( 84 )



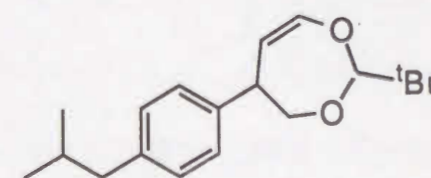
ビス(ピリジン)ヨードニウム(I)テトラフルオロボレート (2.5 g, 6.6 mmol) の無水塩化メチレン (19 ml) 溶液に、室温にてイソブチルベンゼン (83) (0.80 g, 6.0 mmol) を加えた後、トリフルオロメタンスルホン酸 (1.80 g, 12 mmol) の無水塩化メチレン (9 ml) 溶液をゆっくりと滴下し同温にて 30 min 攪拌した。反応混合物に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン溶出部よりヨード体 (84) (1.70 g, 100%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$ -NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.88 (6 H, d,  $J = 6.6$  Hz,  $\text{CH}_3 \times 2$ ), 1.84 (1 H, m,  $\text{CHCH}_2\text{Ph}$ ), 2.41 (2 H, d,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 6.89 (2 H, d,  $J = 8.1$  Hz, *m*-IPh), 7.58 (2 H, d,  $J = 8.1$  Hz, *o*-IPh).

EI-MS ( $m/z$ ): 260 ( $M^+$ ).

HR-MS ( $m/z$ ) Calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{I}$ : 260.062. Found: 260.0066.

### 2-*tert*-Butyl-4,5-dihydro-5-(4-isobutylphenyl)-1,3-dioxepin ( 93a )



ヨード体 (84) (1.45 g, 5.6 mmol) の無水 DMF (3ml) 溶液に 2-*tert*-ブチル-4,7-ジヒド



ロ-1,3-ジオキセピン<sup>62)</sup> (92) (1.05 g, 1.2 mmol)、トリフェニルホスフィン (0.088 g, 0.33 mmol)、酢酸パラジウム (0.038 g, 0.17 mmol)、N-N-ジイソプロピルエチルアミン (2.16 g, 16.7 mmol) を加え 80 °C にて 12 h 攪拌した。溶媒を留去し、反応混合物に 5% チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて、塩化メチレンで抽出した。有機層を蒸留水と飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (99 : 1, v/v) 溶出部よりアセタール体 (93a) (1.07 g, 84%) を無色油状物として得た。

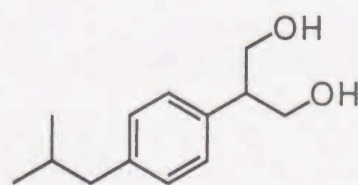
<sup>1</sup>H - NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.89 (6 H, d, J = 6.6 Hz, CH<sub>3</sub>x2), 0.98 (9 H, s, <sup>t</sup>Bu), 1.84 (1 H, m, CHCH<sub>2</sub>Ph), 2.45 (2 H, d, J = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 3.14 (1 H, t, J = 11.3 Hz, CHHeqO), 3.84 (1 H, m, CHPh), 4.09 (1 H, ddd, J = 1.4, 5.6, 11.5 Hz, CHHaxO), 4.20 (1 H, s, OCHO), 4.80 (1 H, brd, J = 7.6 Hz, CH=CHO), 6.40 (1 H, dd, J = 2.9, 7.6 Hz, CH=CHO), 7.08 (2 H, d, J = 8.4 Hz, *o*-<sup>i</sup>BuPh), 7.14 (2 H, d, J = 8.4 Hz, *m*-<sup>i</sup>BuPh).

<sup>13</sup>C - NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 22.4 (CH<sub>3</sub>), 24.9 (CH<sub>3</sub>), 30.2 (CH), 35.8 (C), 45.0 (CH<sub>2</sub>), 47.9 (CH), 111.4 (CH), 113.5 (CH), 127.6 (CH), 129.3 (CH), 138.0 (C), 140.3 (C), 145.1 (CH).

EI-MS (m/z) : 288 (M<sup>+</sup>).

HR-MS (m/z) Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub> : 288.2089. Found: 288.2078.

#### 2-(4-isobutylphenyl)propane-1,3-diol (73a)



アセタール体 (93a) (1.07 g, 3.7 mmol) の無水メタノール (20 ml) 溶液を、-78 °C にて攪拌しながら 10 min オゾンを導入した後、窒素気流を通して過剰のオゾンを除去了。反応混合物に水素化ホウ素ナトリウム (0.42 g, 11 mmol) を 0 °C にて加えた後、

室温にて 1 h 攪拌した。溶媒を留去し、反応混合物に蒸留水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (7 : 3, v/v) 溶出部よりジオール (73a) (0.50 g, 64%) を無色個体として得た。さらに本品をヘキサン-酢酸エチルから再結晶し、mp 81 - 83 °C の無色プリズム晶を得た。

IR (KBr) cm<sup>-1</sup> : 3300 (OH), 2950, 1070, 1020.

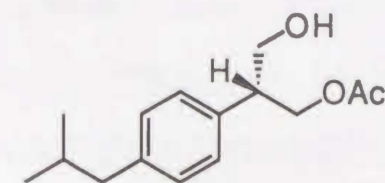
<sup>1</sup>H - NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.90 (6 H, d, J = 6.6 Hz, CH<sub>3</sub>x2), 1.85 (1 H, m, CHCH<sub>2</sub>Ph), 2.11 (2 H, br s, OH, D<sub>2</sub>O exchangeable), 2.45 (2 H, d, J = 7.3 Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 3.10 (1 H, m, CHPh), 4.00 (4 H, m, CH<sub>2</sub>OH x 2), 7.12 (4 H, s, ArH).

<sup>13</sup>C - NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 22.4 (CH<sub>3</sub>), 30.2 (CH), 45.0 (CH<sub>2</sub>), 49.3 (CH), 66.1 (CH<sub>2</sub>), 127.7 (CH), 129.5 (CH), 136.4 (C), 140.6 (C).

EI-MS (m/z) : 208 (M<sup>+</sup>).

HR-MS (m/z) Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub> : 208.1464. Found: 208.1473.

#### (2R)-(+)-3-Acetoxy-2-(4-isobutylphenyl)propan-1-ol (74a)



ジオール (73a) (0.44 g, 2.1 mmol) の無水ジエチルエーテル (40 ml) 溶液に豚脾臓リパーゼ (PPL) (0.22 g, 100% w/w)、酢酸ビニル (0.45 g, 5.3 mmol) を加え、室温にて 12 h 攪拌した。反応混合物をろ過した後、溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (7 : 3, v/v) 溶出部よりモノアセチル体 (74a) (0.40 g, 76%) を淡黄色油状物として得た。

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> +15.6° (c = 0.56, CHCl<sub>3</sub>).



IR (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 3550 (OH), 1740 (C=O), 1450, 1380, 1360, 1240, 1030.

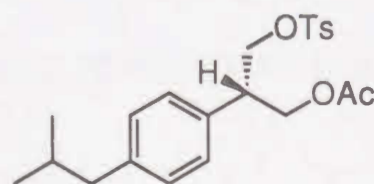
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.90 (6 H, d, J = 6.6 Hz, CH<sub>3</sub> x2), 1.85 (1 H, m, CHCH<sub>2</sub>Ph), 2.05 (3 H, s, CH<sub>3</sub>C(=O)O), 2.45 (2 H, d, J = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 3.13 (1 H, m, ArCH), 3.85 (2 H, d, J = 6.4 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 4.37 (2 H, d, J = 6.4 Hz, CH<sub>2</sub>OAc), 7.11 (2 H, d, J = 8.8 Hz, o-BuPh), 7.16 (2 H, d, J = 8.8 Hz, m-BuPh).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 20.9 (CH<sub>3</sub>), 22.4 (CH<sub>3</sub>), 30.2 (CH), 45.0 (CH<sub>2</sub>), 46.8 (CH), 63.9 (CH<sub>2</sub>), 65.2 (CH<sub>2</sub>), 127.8 (CH), 129.5 (CH), 136.1 (C), 140.7 (C), 171.4 (C).

EI-MS (m/z): 250 (M<sup>+</sup>).

HR-MS (m/z) Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>: 250.1569. Found: 250.1587.

(2S)-(-)-1-Acetoxy-3-(4-methylphenylsulfonyloxy)-2-(4-isobutylphenyl)propane (95a)



モノアセチル体 (74a) (0.37 g, 1.4 mmol) の無水塩化メチレン (6 ml) 溶液に、0 °C にてトリエチルアミン (0.21 g, 2.1 mmol)、塩化 *p*-トルエンスルホン (0.32 g, 1.7 mmol)、触媒量の 4-ジメチルアミノピリジンを順次加えた後、室温にて 20 h 攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、塩化メチレンで抽出した。有機層を蒸留水と飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (4:1, v/v) 溶出部よりトシル体 (95a) (0.44 g, 74%) を無色油状物として得た。

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -2.4° (c = 0.66, CHCl<sub>3</sub>).

IR (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 1710 (C=O), 1460, 1360, 1240, 1170, 1090, 1020, 960.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.89 (6 H, d, J = 6.6 Hz, CH<sub>3</sub> x2), 1.85 (1 H, m, CH),

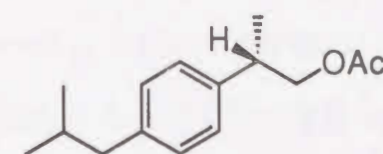
1.96 (3 H, s, CH<sub>3</sub>(C=O)O), 2.43 (2 H, d, J = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 2.44 (3 H, s, CH<sub>3</sub>Ph), 3.26 (1 H, m, ArCH), 4.25 (2 H, m, CH<sub>2</sub>-OTs), 4.25 (2 H, m, CH<sub>2</sub>-OAc), 7.02 (4 H, s, BuPh), 7.29 (2 H, d, J = 8.5 Hz, m-CH<sub>3</sub>Ph), 7.69 (2 H, d, J = 8.5 Hz, o-CH<sub>3</sub>Ph).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 20.7 (CH<sub>3</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 22.3 (CH<sub>3</sub>), 30.1 (CH), 43.5 (CH), 45.0 (CH<sub>2</sub>), 64.1 (CH<sub>2</sub>), 70.3 (CH<sub>2</sub>), 127.6 (CH), 127.9 (CH), 129.4 (CH), 129.8 (CH), 132.6 (C), 134.2 (C), 141.1 (C), 144.8 (C), 170.4 (C).

EI-MS (m/z): 405 (M<sup>+</sup>).

HR-MS (m/z) Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>S: 404.1658. Found: 404.1662.

(2S)-(-)-1-Acetoxy-2-(4-isobutylphenyl)propane (96a)



トシル体 (95a) (0.42 g, 0.99 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (8 ml) 溶液に、0 °C にて水素化ホウ素ナトリウム (0.19 g, 4.95 mmol) を加え、60 °C にて 12 h 攪拌した。反応混合物に蒸留水を加えて、ベンゼンで抽出した。有機層を蒸留水で 4 回、次いで飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (9:1, v/v) 溶出部よりアセチル体 (96a) (0.15 g, 64%) を無色油状物として、アルコール (97a) を (67 mg, 35%) 無色油状物として得た。

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -3.8° (c = 0.92, CHCl<sub>3</sub>).

IR (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 1720 (C=O), 1450, 1360, 1240, 1020.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.89 (6 H, d, J = 6.8 Hz, CH<sub>3</sub> x2), 1.29 (3 H, d, J = 6.8 Hz, CH<sub>3</sub>CHPh), 1.85 (1 H, m, CHCH<sub>2</sub>Ph), 2.02 (3 H, s, CH<sub>3</sub>(C=O)O), 2.44 (2 H, d, J = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 3.06 (1 H, m, ArCH), 4.09 (1 H, dd, J = 6.8, 10.8 Hz, CHHOAc), 4.19 (1 H, dd, J = 7.4, 10.8 Hz, CHHOAc), 7.08 (2 H, d, J = 8.3 Hz, o-BuPh), 7.13 (2 H,

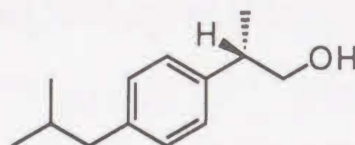


d,  $J = 8.3$  Hz,  $m$ - $i$ BuPh).

EI-MS ( $m/z$ ): 234 ( $M^+$ ).

HR-MS ( $m/z$ ) Calcd for  $C_{15}H_{22}O_2$ : 234.1619. Found: 234.1623.

(2S)-(-)-2-(4-Isobutylphenyl)propan-1-ol (97a)



アセチル体 (96a) (0.17 g, 0.73 mmol) の無水 THF (3.5 ml) 溶液に、0 °C にて水素化リチウムアルミニウム (28 mg, 0.73 mmol) を加え、30 min 攪拌した。反応混合物に同温にて含水エーテルを加え、沈殿物をセライトに通してろ過し、ジエチルエーテルで沈殿物を洗浄した。ろ液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (9:1, v/v) 溶出部よりアルコール (97a) (0.14 g, 97%) を無色油状物として得た。

$[\alpha]_D^{25} -16.4^\circ$  ( $c = 1.04$ ,  $CHCl_3$ ).

(lit.<sup>74b</sup>)  $R$ -(+):  $[\alpha]_D +11.6^\circ$  ( $c = 0.97$ ,  $CHCl_3$ ) (68% ee).

IR ( $CHCl_3$ )  $cm^{-1}$ : 3600 (OH), 1450, 1360, 1020.

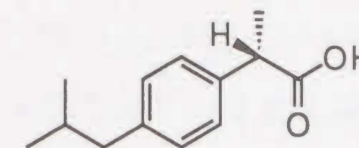
$^1H$ -NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.90 (6 H, d,  $J = 6.6$  Hz,  $CH_3 \times 2$ ), 1.26 (3 H, d,  $J = 7.1$  Hz,  $CH_2CHPh$ ), 1.85 (1 H, m,  $CHCH_2Ph$ ), 2.45 (2 H, d,  $J = 7.3$  Hz,  $CH_2Ph$ ), 2.92 (1 H, m, ArCH), 3.69 (2 H, d,  $J = 6.8$  Hz,  $CH_2OH$ ), 7.10 (2 H, d,  $J = 8.3$  Hz,  $\alpha$ - $i$ BuPh), 7.15 (2 H, d,  $J = 8.3$  Hz,  $m$ - $i$ BuPh).

EI-MS ( $m/z$ ): 192 ( $M^+$ ).

HR-MS ( $m/z$ ) Calcd for  $C_{13}H_{20}O$ : 192.1515. Found: 192.1500.

Anal. Calcd for  $C_{13}H_{20}O$ : C, 76.88; H, 9.46. Found: C, 76.44; H, 9.65.

(S)-(+)-Ibuprofen (75)



アルコール (97a) (46 mg, 0.26 mmol) のアセトン (1 ml) 溶液に Jones 試薬 (0.1 ml) (三酸化クロム (2.67 g, 26.7 mmol)、濃硫酸 (4.2 g, 42 mmol) を加え全量 10 ml とした水溶液) を 0 °C にて滴下し、30 min 同温にて攪拌した。反応混合物に同温にて 1 M リン酸水素二カリウム水溶液、10% チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えてエーテルで希釈した後、沈殿物をセライトにて濾過した。ろ液に 5% 希塩酸水溶液を加え、(pH = 2) ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で 3 回抽出した。水層に 1 N 塩酸水溶液を加え (pH = 2) ジエチルエーテルで抽出した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、カルボン酸 (75) (29 mg, 54%) を無色油状物として得た。さらに本品をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部より mp. 49 °C (lit.<sup>76</sup>) mp. 51 - 53 °C) の無色結晶を得た。

$[\alpha]_D^{25} +53.2^\circ$  ( $c = 0.41$ , EtOH).

(lit.<sup>76</sup>)  $[\alpha]_D +59.0^\circ$  ( $c = 2.00$ , EtOH).

IR ( $CHCl_3$ )  $cm^{-1}$ : 3500 (OH), 1710 (C=O), 1460, 1260.

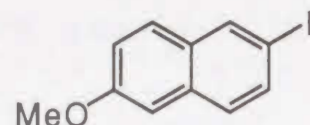
$^1H$ -NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.82 (6 H, d,  $J = 6.6$  Hz,  $CH_3 \times 2$ ), 1.43 (3 H, d,  $J = 7.1$  Hz,  $CH_2CHPh$ ), 1.75 (1 H, m,  $CHCH_2Ph$ ), 2.37 (2 H, d,  $J = 7.2$  Hz,  $CH_2Ph$ ), 3.64 (1 H, q,  $J = 7.2$  Hz, ArCH), 7.02 (2 H, d,  $J = 8.1$  Hz,  $\alpha$ - $i$ BuPh), 7.15 (2 H, d,  $J = 8.1$  Hz,  $m$ - $i$ BuPh).

EI-MS ( $m/z$ ): 206 ( $M^+$ ).

HR-MS ( $m/z$ ) Calcd for  $C_{13}H_{18}O_2$ : 206.1307. Found: 206.1303.



2-Iodo-6-methoxynaphthalene ( 86 )



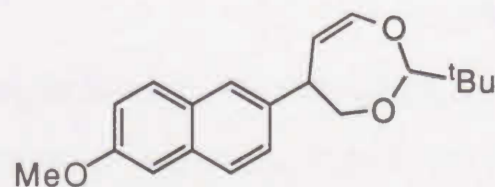
2-ブロモ-4-メトキシナフタレン ( 85 ) ( 5.0 g, 21.1 mmol ) の無水 HMPA ( 60 ml ) 溶液に、室温にて、ヨウ化カリウム ( 52.5 g, 316 mmol )、ヨウ化 (I) 銅 ( 20.0 g, 105 mmol ) を加えた後、160 °C にて 12 h 攪拌した。0 °C に冷却した後、反応混合物に 5% 塩酸水溶液を加えて、ジエチルエーテルで抽出した。濾過した後、有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル ( 95 : 5, v/v ) 溶出部よりヨード体 ( 86 ) ( 4.94 g, 82% ) を mp 146 - 147 °C の無色固体として得た。

<sup>1</sup>H - NMR ( 200 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) δ : 3.91 ( 3 H, s, CH<sub>3</sub>OAr ), 7.11-7.69 ( 5 H, m, ArH x 5 ), 8.14 ( 1 H, s, ArH ).

EI-MS ( *m/z* ) : 284 ( *M*<sup>+</sup> ).

HR-MS ( *m/z* ) Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>OI: 283.9698. Found: 283.9683.

2-*tert*-Butyl-4,5-dihydro-5-(6-methoxynaphth-2-yl)-1,3-dioxepin ( 93b )



ヨード体 ( 86 ) ( 2.32 g, 8.17 mmol ) の無水 DMF ( 2.5 ml ) 溶液に 2-*tert*-ブチル-4,7-ジ

ヒドロ-1,3-ジオキセピン<sup>62)</sup> ( 92 ) ( 1.53 g, 9.79 mmol )、トリフェニルホスフィン ( 0.128 g, 0.49 mmol )、酢酸パラジウム ( 0.055 g, 0.25 mmol )、N, N-ジイソプロピルエチルアミン ( 3.17 g, 24.5 mmol ) を加え 80 °C にて 14 h 攪拌した。溶媒を留去し、反応混合物に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて、塩化メチレンで抽出した。有機層を蒸留水と飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル ( 98 : 2, v/v ) 溶出部よりアセタール体 ( 93b ) ( 1.90 g, 75% ) を mp 133 - 134 °C の無色固体として得た。

IR ( CHCl<sub>3</sub> ) cm<sup>-1</sup> : 2900, 2820, 1620, 1580, 1360, 1240, 1120, 1080, 1020.

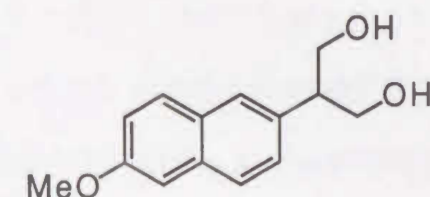
<sup>1</sup>H - NMR ( 200 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) δ : 1.05 ( 9 H, s, <sup>t</sup>Bu ), 3.30 ( 1 H, dd, *J* = 11.0, 11.2 Hz, CHHeqO ), 3.97 ( 3 H, m, ArOCH<sub>3</sub> ), 4.05 ( 1 H, m, CHPh ), 4.19 ( 1 H, m, CHHaxO ), 4.31 ( 1 H, s, OCHO ), 4.94 ( 1 H, d, *J* = 7.6 Hz, CH=CHO ), 6.51 ( 1 H, dd, *J* = 2.9, 7.7 Hz, CH=CHO ), 7.18 ( 2H, m, ArH x 2 ), 7.32 ( 1H, m, ArH ), 7.73 ( 3H, m, ArH x 3 ).

EI-MS ( *m/z* ) : 312 ( *M*<sup>+</sup> ).

HR-MS ( *m/z* ) Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub> : 312.1725. Found: 312.1725.

Anal. Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub> : C, 76.89 ; H, 7.74. Found: C, 76.91 ; H, 7.94.

2-(6-Methoxynaphth-2-yl)propane-1,3-diol ( 73b )



アセタール体 ( 93b ) ( 4.2 g, 13.5 mmol ) の無水塩化メチレン ( 100 ml ) 溶液を、-78 °C にて攪拌しながら 10 min オゾンを導入した後、窒素気流を通して過剰の オゾンを除去了。溶媒を留去した後、反応混合物に無水メタノール ( 100 ml ) を加える。0 °C に



て水素化ホウ素ナトリウム (776 mg, 20.25 mmol) を加えた後、室温にて12 h 攪拌した。溶媒を留去し、反応混合物に蒸留水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部よりジオール (73b) (1.63 g, 52%) を無色固体として得た。さらに本品をヘキサン-酢酸エチルから再結晶し、mp 143 - 145 °C の無色プリズム晶を得た。

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3250 (OH), 2950, 2900, 1610, 1440, 1280, 1220, 1180, 1050, 1020, 860.

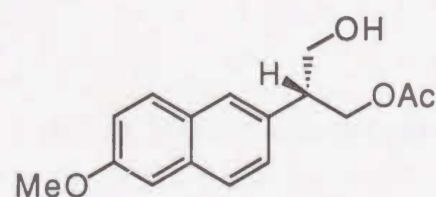
$^1\text{H}$ -NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.20 (2 H, br s, OH,  $\text{D}_2\text{O}$  exchangeable), 3.48 (1 H, m,  $\text{CHPh}$ ), 3.92 (3 H, s,  $\text{ArOCH}_3$ ), 4.04 (4 H, m,  $\text{CH}_2\text{OH} \times 2$ ), 7.14 (2 H, m,  $\text{ArH} \times 2$ ), 7.33 (1 H, d,  $J = 8.5$  Hz,  $\text{ArH}$ ), 7.68 (3 H, m,  $\text{ArH} \times 3$ ).

EI-MS ( $m/z$ ): 232 ( $\text{M}^+$ ).

HR-MS ( $m/z$ ) Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3$ : 232.1099. Found: 232.1106.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3$ : C, 72.39; H, 6.94. Found: C, 71.99; H, 6.99.

**(2R)-(+)-3-Acetoxy-2-(6-methoxynaphth-2-yl)propan-1-ol (74b)**



ジオール (73b) (0.13 g, 0.576 mmol) の無水ジエチルエーテル (13 ml) 溶液に豚膵臓リパーゼ (PPL) (0.26 g, 200% w/w)、酢酸ビニル (0.12 g, 1.44 mmol) を加え、室温にて6 h 攪拌した。反応混合物をろ過した後、溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (8:2, v/v) 溶出部よりモノアセチル体 (74b) (0.13 g, 80%) を mp 101 - 103 °C の無色固体として得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +17.6^\circ$  ( $c = 0.54$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 3600 (OH), 1730 (C=O), 1600, 1380, 1230, 1020, 850.

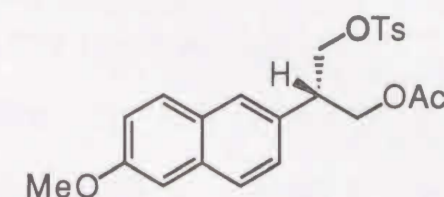
$^1\text{H}$ -NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.04 (3 H, s,  $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{O}$ ), 3.28 (1 H, m,  $\text{ArCH}$ ), 3.90 (2 H, d,  $J = 6.1$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.91 (3 H, s,  $\text{ArOMe}$ ), 4.45 (2 H, d,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OAc}$ ), 7.14 (2 H, m,  $\text{ArH} \times 2$ ), 7.33 (1 H, dd,  $J = 1.7, 8.3$  Hz,  $\text{ArH}$ ), 7.67 (3 H, m,  $\text{ArH} \times 3$ ).

EI-MS ( $m/z$ ): 274 ( $\text{M}^+$ ).

HR-MS ( $m/z$ ) Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_4$ : 274.1205. Found: 274.1210.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_4$ : C, 70.06; H, 6.61. Found: C, 69.66; H, 6.71.

**(2S)-(-)-1-Acetoxy-3-(4-methylphenylsulfonyloxy)-2-(6-methoxynaphth-2-yl)propane (95b)**



モノアセチル体 (74b) (107 mg, 0.39 mmol) の無水塩化メチレン (2 ml) 溶液に、0 °C にてトリエチルアミン (58 mg, 0.58 mmol)、塩化 *p*-トルエンスルホニル (89 mg, 0.47 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (2 mg, 0.02 mmol) を順次加えた後、室温にて3 h 攪拌した。反応混合物に蒸留水を加えて、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (4:1, v/v) 溶出部よりトシル体 (95b) (121 mg, 73%) を mp 94 - 96 °C の無色固体として得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -1.4^\circ$  ( $c = 1.07$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 1740 (C=O), 1600, 1360, 1220, 1170, 1030, 960, 720.

$^1\text{H}$ -NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.98 (3 H, s,  $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{O}$ ), 2.37 (3 H, s,  $\text{CH}_3\text{Ph}$ ), 3.44 (1 H, m,  $\text{ArCH}$ ), 3.92 (3 H, s,  $\text{ArOMe}$ ), 4.33 (4 H, m,  $\text{CH}_2\text{-OTs}$  and  $\text{CH}_2\text{-OAc}$ ), 7.17 (4 H,



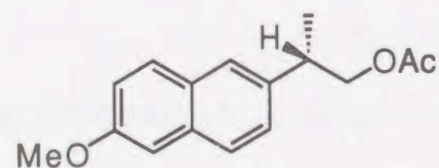
m, *m*-MePh and ArH x 2), 7.44 (1 H, s, ArH), 7.63 (5 H, m, *o*-MePh and ArH x 3).

EI-MS (*m/z*): 428 (*M*<sup>+</sup>).

HR-MS (*m/z*) Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub>S: 428.1293. Found: 428.1297.

Anal. Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub>S: C, 64.47; H, 5.65. Found: C, 64.10; H, 5.69.

(2*S*)-(-)-1-Acetoxy-2-(6-methoxynaphth-2-yl)propane (96b)



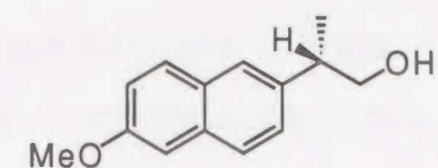
トシル体 (95b) (91 mg, 0.212 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (1.8 ml) 溶液に、0 °C にて水素化ホウ素ナトリウム (40 mg, 1.06 mmol) を加え、60 °C にて 26 h 攪拌した。反応混合物に蒸留水を加えて、ベンゼンで抽出した。有機層を蒸留水と飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (95:5, v/v) 溶出部よりアセチル体 (96b) (5.7 mg, 11%) を無色固体として、ヘキサン-酢酸エチル (8:2, v/v) 溶出部よりアルコール (97b) (30 mg, 78%) を mp 89-91 °C の無色固体として得た。

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -7.1° (c = 0.14, CHCl<sub>3</sub>).

IR (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 1730 (C=O), 1600, 1220, 1030, 850.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.37 (3 H, d, J = 7.1 Hz, CH<sub>3</sub>CHPh), 2.01 (3 H, s, CH<sub>3</sub>(C=O)O), 3.23 (1 H, m, ArCH), 3.92 (3 H, s, ArOMe), 4.24 (2 H, m, CH<sub>2</sub>OAc), 7.13 (2 H, m, ArH x 2), 7.34 (1 H, d, J = 8.5 Hz, ArH), 7.58 (1 H, s, ArH), 7.70 (2 H, d, J = 8.5 Hz, ArH x 2).

(2*S*)-(-)-2-(6-Methoxynaphth-2-yl)propan-1-ol (97b)



アセチル体 (96b) (11 mg, 0.043 mmol) の無水 THF (5 ml) 溶液に、0 °C にて水素化リチウムアルミニウム (2 mg, 0.043 mmol) を加え、30 min 攪拌した。反応混合物に同温にて含水エーテルを加え、沈殿物をセライトに通してろ過し、ジエチルエーテルで沈殿物を洗浄した。ろ液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (9:1, v/v) 溶出部よりアルコール (97b) (10 mg, 100%) を mp 89-91 °C の無色固体として得た。

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -12.7° (c = 0.50, CHCl<sub>3</sub>).

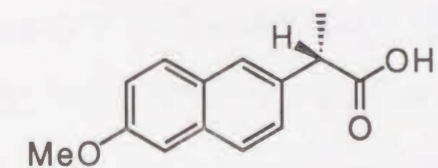
IR (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 3600 (OH), 1600, 1480, 1380, 1260, 1030, 850.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.35 (3 H, d, J = 7.0 Hz, CH<sub>3</sub>CH), 3.11 (1 H, m, ArCH), 3.78 (2 H, d, J = 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 3.92 (3 H, s, ArOMe), 7.15 (2 H, m, ArH x 2), 7.35 (1 H, dd, J = 2.0, 8.5 Hz, ArH), 7.61 (1 H, s, ArH), 7.71 (2 H, m, ArH x 2).

EI-MS (*m/z*): 216 (*M*<sup>+</sup>).

HR-MS (*m/z*) Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>: 216.1151. Found: 216.1147.

(*S*)-(+)-Naproxen (76)



アルコール (97b) (15 mg, 0.069 mmol) のアセトン (1 ml) 溶液に Jones 試薬 (3 drops) (三酸化クロム (2.67 g, 26.7 mmol)、濃硫酸 (4.2 g, 42 mmol) を加え全量 10 ml とした水溶液) を 0 °C にて滴下し、30 min 同温にて攪拌した。反応混合物に同温にて 1 M リン酸水素二カリウム水溶液、10% チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えてエーテルで希釈し



た後、沈殿物をセライトにて濾過した。ろ液に5%希塩酸水溶液を加え、(pH = 2) ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で3回抽出した。水層に1 N 塩酸水溶液を加え (pH = 2) ジエチルエーテルで抽出した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部よりカルボン酸 (76) (11 mg, 69%) を mp. 157 - 158 °C (lit.<sup>77)</sup> mp. 152 - 154 °C) の無色結晶として得た。

$[\alpha]_D^{25} +60.0^\circ$  ( $c = 0.27$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

(lit.<sup>77</sup>  $[\alpha]_D +66^\circ$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ )).

IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 3500 (OH), 1710 (C=O).

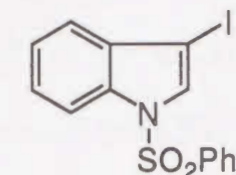
$^1\text{H}$ -NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.59 (3 H, d,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CHPh}$ ), 3.85 (1 H, m,  $\text{ArCH}$ ), 3.91 (3 H, s,  $\text{ArOMe}$ ), 7.13 (2 H, d,  $J = 8.4$  Hz,  $\text{ArH} \times 2$ ), 7.41 (1 H, d,  $J = 10.0$  Hz,  $\text{ArH}$ ), 7.70 (3 H, d,  $J = 8.4$  Hz,  $\text{ArH} \times 3$ ).

EI-MS ( $m/z$ ): 230 ( $\text{M}^+$ ).

HR-MS ( $m/z$ ) Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3$ : 230.0943. Found: 230.0940.

## 第二章第三節の実験の部

### 1-Benzenesulfonyl-3-iodoindole (88)<sup>60)</sup>



インドール (87) (9.0 g, 76.83 mmol) の無水 THF (70 ml) 溶液に、-78 °C にて、*n*-ブチルリチウム (1.6 M ヘキサン溶液, 49.0 ml, 78.37 mmol) を滴下し、15 °C にて 1 h 攪拌した。この反応溶液をヨウ素 (19.9 g, 78.37 mmol) の無水 THF (90 ml) 溶液中に、-78 °C にて滴下し 1 h 攪拌した後、ゆっくりと昇温し 5 °C にて 1 h 攪拌した。反応混合物に蒸留メタノールを数滴加えて、-78 °C にて 45 min 攪拌した。この反応溶液にカニューレを用いて、リチウムジイソプロピルアミドの THF 溶液 (ジイソプロピルアミン (8.0 g, 79.13 mmol) の無水 THF (50 ml) 溶液に、-78 °C にて、*n*-ブチルリチウム (1.6 M ヘキサン溶液, 49.5 ml, 79.13 mmol) を滴下し、25 min 攪拌したもの) を 30 min かけて滴下し、-78 °C にて 30 min 攪拌した。この反応溶液に塩化ベンゼンスルホニル (14.1 g, 79.89 mmol) を滴下し、-78 °C にて 2 h、室温にて 12 h 攪拌した。反応混合物に 0 °C にて 2% 炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、溶媒を留去し得られる残留物をクロロホルムで 3 回抽出した。有機層を 3% チオ硫酸ナトリウム水溶液で 2 回、蒸留水で 2 回、飽和食塩水で 2 回それぞれ洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残留物をジエチルエーテル - 塩化メチレン (5 : 1, v/v) 混合溶媒にて再結晶を行い、得られた結晶をヘキサンにて洗浄した後、ヨウ素体 (88) (18.9 g, 64%) を mp 126 - 127 °C の淡茶色結晶として得た。

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.29-7.39 (3 H, m,  $\text{ArH} \times 3$ ), 7.46 (2 H, m, *m*- $\text{PhSO}_2$ ), 7.56 (1 H, m, *P*- $\text{PhSO}_2$ ), 7.70 (1 H, s,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 7.89 (2 H, m, *o*- $\text{PhSO}_2$ ), 7.96 (1 H, m,  $\text{C}_7\text{-H}$ ).



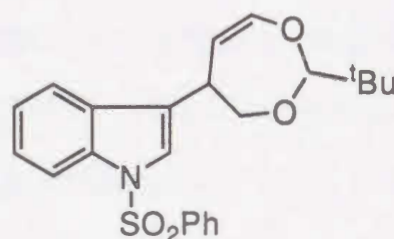
$^{13}\text{C}$  - NMR ( 100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  : 67.1 ( C ), 113.4 ( CH ), 122.0 ( CH ), 124.0 ( CH ), 125.8 ( CH ), 126.9 ( CH ), 129.4 ( CH ), 129.7 ( CH ), 132.4 ( C ), 134.1 ( CH ), 134.3 ( C ), 137.9 ( C ).

IR (  $\text{CHCl}_3$  )  $\text{cm}^{-1}$  : 1580, 1450, 1380, 1270, 1170, 1130, 1020, 920, 680.

EI-MS (  $m/z$  ) : 383 (  $\text{M}^+$  ).

HR-MS (  $m/z$  ) Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{INO}_2\text{S}$ : 383.9556. Found: 383.9538.

**2-*tert*-Butyl-4,5-dihydro-5-(3-(1-benzenesulfonyl)indolyl)-1,3-dioxepin ( 93c )**



ヨウ素体 ( 88 ) ( 12.0 g, 31.32 mmol ) の無水ジメチルホルムアミド ( 60 ml ) 溶液に 2-*tert*-ブチル-4,7-ジヒドロ-1,3-ジオキセピン<sup>62)</sup> ( 92 ) ( 9.8 g, 62.64 mmol )、酢酸カリウム ( 9.2 g, 93.96 mmol )、塩化テトラブチルアンモニウム ( 8.7 g, 31.32 mmol )、酢酸パラジウム ( 351 mg, 1.57 mmol )、トリフェニルホスフィン ( 411 mg, 1.57 mmol ) を順次加え、80 °C にて 15 h 撹拌した。溶媒を留去し、反応混合物に 5% チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を蒸留水と飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン溶出部よりアセタール体 ( 93c ) ( 11.3 g, 88% ) を淡黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H}$  - NMR ( 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  : 0.99 ( 9 H, s,  $\text{tBu}$  ), 3.28 ( 1 H, t,  $J = 11.4$  Hz,  $\text{CHHO}$  ), 4.09 ( 1 H, m,  $\text{OCH}=\text{CH}-\text{CH}$  ), 4.22 ( 1 H, m,  $\text{CHHO}$  ), 4.22 ( 1 H, s,  $\text{OCHO}$  ), 4.84 ( 1 H, d,  $J = 7.8$  Hz,  $\text{OCH}=\text{CH}-\text{CH}$  ), 6.44 ( 1 H, dd,  $J = 3.2, 7.3$  Hz,  $\text{OCH}=\text{CH}-\text{CH}$  ), 7.20-7.58 ( 7 H, m,  $\text{ArH} \times 7$  ), 7.87 ( 2 H, d,  $J = 8.2$  Hz,  $\text{o-PhSO}_2$  ), 7.99 ( 1 H, d,  $J = 8.2$  Hz,  $\text{C}_7-\text{H}$  ).

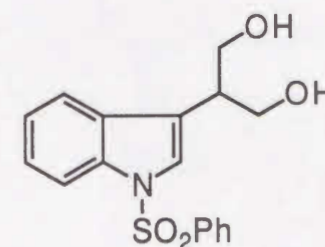
$^{13}\text{C}$  - NMR ( 100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  : 24.9 ( C ), 35.9 ( C ), 38.9 ( CH ), 74.0 (  $\text{CH}_2$  ), 110.1 ( CH ), 113.5 ( CH ), 113.8 ( CH ), 119.8 ( CH ), 122.2 ( C ), 123.0 ( CH ), 123.2 ( CH ), 125.0 ( CH ), 126.7 ( CH ), 129.3 ( CH ), 129.8 ( C ), 133.8 ( CH ), 135.3 ( C ), 138.2 ( C ), 145.7 ( CH ).

IR (  $\text{CHCl}_3$  )  $\text{cm}^{-1}$  : 2950, 1640, 1450, 1370, 1280, 1170, 1120, 1030, 980.

EI-MS (  $m/z$  ) : 411 (  $\text{M}^+$  ).

HR-MS (  $m/z$  ) Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{S}$ : 411.1505. Found: 411.1513.

**2-(3-(1-Benzenesulfonyl)indolyl)propane-1,3-diol ( 73c )**



アセタール体 ( 93c ) ( 100 mg, 0.24 mmol ) の無水エタノール ( 10 ml ) 溶液を、-78 °C にて撹拌しながら注意深くオゾンを経過させた後、窒素気流を通して過剰のオゾンを反応系中から除去した。反応混合物に水素化ホウ素ナトリウム ( 18 mg, 0.49 mmol ) を 0 °C にて加えた後、室温にて 1 h 撹拌した。溶媒を留去し、反応混合物に蒸留水を加えて、クロロホルムおよび酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル ( 1 : 1, v/v ) 溶出部よりジオール ( 73c ) ( 43 mg, 53% ) を無色固体として得た。さらに本品をヘキサン-酢酸エチルから再結晶し、mp 95 - 96 °C の無色プリズム晶を得た。

$^1\text{H}$  - NMR ( 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  : 2.30 ( 2 H, br s,  $\text{OH} \times 2$ ,  $\text{D}_2\text{O}$  exchangeable ), 3.28 ( 1 H, m, CH ), 4.00 ( 4 H, m,  $\text{CH}_2 \times 2$  ), 7.22-7.53 ( 7 H, m,  $\text{ArH} \times 7$  ), 7.87 ( 2 H, d,  $J = 7.7$  Hz,  $\text{o-PhSO}_2$  ), 7.99 ( 1 H, d,  $J = 8.2$  Hz,  $\text{C}_7-\text{H}$  ).



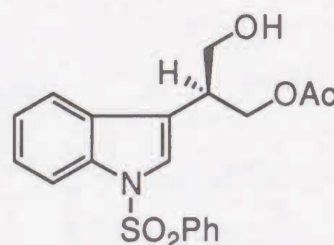
$^{13}\text{C}$  - NMR ( 100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  : 40.2 ( CH ), 64.5 (  $\text{CH}_2$  ), 113.7 ( CH ), 119.5 ( CH ), 120.5 ( C ), 123.3 ( CH ), 125.0 ( CH ), 126.7 ( CH ), 129.3 ( CH ), 130.3 ( C ), 133.9 ( CH ), 135.0 ( C ), 138.0 ( C ).

IR (  $\text{CHCl}_3$  )  $\text{cm}^{-1}$  : 3600 ( OH ), 2920, 1450, 1380, 1280, 1180, 1130, 1100, 1040.

EI-MS (  $m/z$  ) : 331 (  $\text{M}^+$  ).

HR-MS (  $m/z$  ) Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}$ : 331.0878. Found: 331.0874.

(2S)-(+)-3-Acetoxy-2-(3-(1-benzenesulfonyl)indolyl)propan-1-ol ( 74c )



ジオール ( 73c ) ( 7.80 g, 23.6 mmol ) の無水ベンゼン ( 100 ml ) 溶液に Amano Lipase AK ( 1.0 g, 13% w/w )、酢酸ビニル ( 2.78 g, 28.3 mmol ) を加え、室温にて 60 h 攪拌した。反応混合物をろ過した後、溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル ( 6 : 4, v/v ) 溶出部よりモノアセチル体 ( 74c ) ( 7.23 g, 82% ) を淡黄色アモルファスとして得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +4.4^\circ$  (  $c = 1.02$ ,  $\text{CHCl}_3$  ).

$^1\text{H}$  - NMR ( 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  : 1.80 ( 1 H, br s, OH,  $\text{D}_2\text{O}$  exchangeable ), 2.06 ( 3 H, s,  $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$  ), 3.38 ( 1 H, m, CH ), 3.84 ( 1 H, dd,  $J = 5.7, 10.9$  Hz,  $\text{CHHOH}$  ), 3.91 ( 1 H, dd,  $J = 5.0, 10.9$  Hz,  $\text{CHHOH}$  ), 4.38 ( 1 H, dd,  $J = 7.3, 11.4$  Hz,  $\text{CHHOAc}$  ), 4.47 ( 1 H, dd,  $J = 5.3, 11.4$  Hz,  $\text{CHHOAc}$  ), 7.26 ( 1 H, m,  $\text{C}_6\text{-H}$  ), 7.34 ( 1 H, m,  $\text{C}_4\text{-H}$  ), 7.44 ( 2 H, m,  $m\text{-PhSO}_2$  ), 7.53 ( 1 H, s,  $\text{C}_2\text{-H}$  ), 7.53 ( 2 H, m,  $p\text{-PhSO}_2$  and  $\text{C}_5\text{-H}$  ), 7.87 ( 2 H, d,  $J = 7.3$  Hz,  $o\text{-PhSO}_2$  ), 8.00 ( 1 H, d,  $J = 8.2$  Hz,  $\text{C}_7\text{-H}$  ).

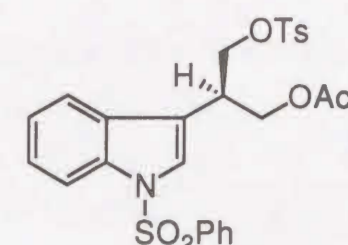
$^{13}\text{C}$  - NMR ( 100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  : 20.9 (  $\text{CH}_3$  ), 38.3 ( CH ), 62.2 (  $\text{CH}_2$  ), 63.7 (  $\text{CH}_2$  ), 113.8 ( CH ), 119.5 ( CH ), 120.2 ( C ), 123.4 ( CH ), 123.6 ( CH ), 125.1 ( CH ), 126.7 ( CH ), 129.3 ( CH ), 130.3 ( C ), 133.9 ( CH ), 135.0 ( C ), 138.1 ( C ), 171.4 ( C ).

IR (  $\text{CHCl}_3$  )  $\text{cm}^{-1}$  : 3350 ( OH ), 2920, 1730 (  $\text{C}=\text{O}$  ), 1440, 1370, 1180, 1120, 1090.

EI-MS (  $m/z$  ) : 373 (  $\text{M}^+$  ).

HR-MS (  $m/z$  ) Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{S}$ : 373.0983. Found: 373.0963.

(2R)-(+)-1-Acetoxy-3-(4-methylphenylsulfonyloxy)-2-(3-(1-benzenesulfonyl)indolyl)propane ( 102 )



モノアセチル体 ( 74c ) ( 5.16 g, 13.8 mmol ) の無水塩化メチレン ( 50 ml ) 溶液に、0  $^\circ\text{C}$  にてトリエチルアミン ( 4.77 g, 24.8 mmol )、塩化  $p$ -トルエンスルホン ( 3.94 g, 20.7 mmol )、触媒量の 4-ジメチルアミノピリジンを順次加えた後、室温にて 4 h 攪拌した。反応混合物に蒸留水を加えて、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル ( 1 : 1, v/v ) 溶出部よりトシル体 ( 102 ) ( 6.86 g, 91% ) を無色固体として得た。さらに本品をヘキサン-酢酸エチルから再結晶し、mp 94 - 95  $^\circ\text{C}$  の無色プリズム晶を得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +7.7^\circ$  (  $c = 1.18$ ,  $\text{CHCl}_3$  ).

$^1\text{H}$  - NMR ( 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  : 1.98 ( 3 H, s,  $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$  ), 2.40 ( 3 H, s,  $\text{ArCH}_3$  ), 3.54 ( 1 H, m, CH ), 4.25 ( 2 H, m,  $\text{CHHOAc}$  and  $\text{CHHOTs}$  ), 4.33 ( 1 H, dd,  $J = 5.5, 10.0$  Hz,  $\text{CHHOTs}$  ), 4.38 ( 1 H, dd,  $J = 5.5, 10.9$  Hz,  $\text{CHHOAc}$  ), 7.19 ( 2 H, d,  $J = 8.2$  Hz,  $o\text{-PhMe}$  ), 7.21-7.56 ( 7 H, m,  $\text{ArH} \times 7$  ), 7.59 ( 2 H, d,  $J = 8.2$  Hz,  $m\text{-PhMe}$  ), 7.85 ( 2 H, d,  $J = 7.3$  Hz,



*o*-PhSO<sub>2</sub>), 7.95 (1 H, d, J = 8.2 Hz, C<sub>7</sub>-H).

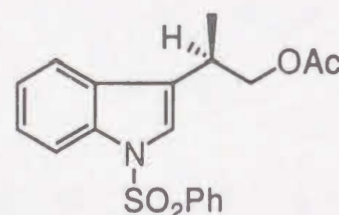
<sup>13</sup>C - NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 20.7 (CH<sub>3</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 38.4 (CH), 62.8 (CH<sub>2</sub>), 68.6 (CH<sub>2</sub>), 113.7 (CH), 118.0 (C), 119.1 (CH), 123.4 (CH), 123.8 (CH), 125.1 (CH), 126.8 (CH), 127.7 (CH), 129.4 (CH), 129.5 (CH), 129.8 (CH), 132.2 (C), 134.0 (CH), 134.9 (C), 138.0 (C), 145.0 (C), 170.5 (C).

IR (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 1740 (C=O), 1440, 1370, 1180, 1130, 1090, 970.

EI-MS (m/z): 526 (M<sup>+</sup>).

HR-MS (m/z) Calcd for C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>7</sub>S<sub>2</sub>: 527.1073. Found: 527.1066.

(2R)-(+)-1-Acetoxy-2-(3-(1-benzenesulfonyl)indolyl)propane (103)



トシル体 (102) (377 mg, 0.69 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (10 ml) 溶液に、0 °C にて水素化ホウ素ナトリウム (262 mg, 6.93 mmol) を加え、60 °C にて 16 h 撹拌した。反応混合物に蒸留水を加えて、ベンゼンで抽出した。有機層を蒸留水で 2 回、次いで飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (8:2, v/v) 溶出部よりアセチル体 (103) (157 mg, 64%) を無色油状物として、加えてアルコール体 (104) (83 mg, 37%) を無色油状物として得た。

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> +2.6° (c = 0.98, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.38 (3 H, d, J = 7.3 Hz, CH<sub>3</sub>), 2.00 (3 H, s, CH<sub>3</sub>C=O), 3.32 (1 H, m, CH), 4.07 (1 H, dd, J = 7.3, 10.5 Hz, CHHOAc), 4.34 (1 H, dd, J = 5.9, 10.5 Hz, CHHOAc), 7.22-7.58 (7 H, m, ArH x 7), 7.86 (2 H, d, J = 7.7 Hz, *o*-PhSO<sub>2</sub>), 7.99

(1 H, d, J = 8.2 Hz, C<sub>7</sub>-H).

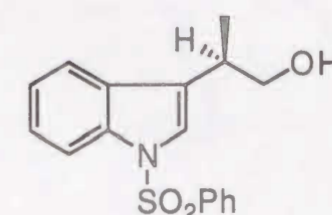
<sup>13</sup>C - NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 17.1 (CH<sub>3</sub>), 20.9 (CH<sub>3</sub>), 30.2 (CH), 68.2 (CH<sub>2</sub>), 113.8 (CH), 119.8 (CH), 122.4 (CH), 123.2 (CH), 124.8 (C), 124.9 (CH), 126.7 (CH), 129.2 (CH), 130.2 (C), 133.7 (CH), 135.3 (C), 138.2 (C), 170.9 (C).

IR (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 1730 (C=O), 1450, 1370, 1180, 1140, 1090, 1030, 970.

EI-MS (m/z): 357 (M<sup>+</sup>).

HR-MS (m/z) Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>S: 357.1035. Found: 357.1030.

(2R)-(-)-2-(3-(1-benzenesulfonyl)indolyl)propan-1-ol (104)



アセチル体 (103) (1.74 g, 4.86 mmol) の無水 THF (50 ml) 溶液に、0 °C にて水素化リチウムアルミニウム (184 mg, 4.86 mmol) を加え、30 min 撹拌した。反応混合物に同温にて含水エーテルを加え、沈殿物をセライトに通してろ過した後、ジエチルエーテルで沈殿物を洗浄した。ろ液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (7:3, v/v) 溶出部よりアルコール体 (104) (1.42 g, 92%) を淡黄色油状物として得た。

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -13.9° (c = 0.74, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.38 (3 H, d, J = 7.3 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.51 (1 H, br s, OH, D<sub>2</sub>O exchangeable), 3.19 (1 H, m, CH), 3.73 (1 H, dd, J = 5.9, 10.9 Hz, CHHOH), 3.82 (1 H, dd, J = 5.9, 10.9 Hz, CHHOH), 7.24 (1 H, m, C<sub>6</sub>-H), 7.32 (1 H, m, C<sub>4</sub>-H), 7.41 (1 H, s, C<sub>2</sub>-H), 7.43 (2 H, m, *m*-PhSO<sub>2</sub>), 7.54 (2 H, m, *p*-PhSO<sub>2</sub> and C<sub>5</sub>-H), 7.87 (2 H, d, J = 7.8 Hz, *o*-PhSO<sub>2</sub>), 7.99 (1 H, d, J = 8.2 Hz, C<sub>7</sub>-H).



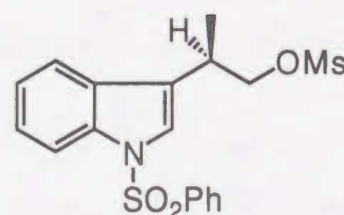
$^{13}\text{C}$  - NMR ( 100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  : 16.7 (  $\text{CH}_3$  ), 33.5 ( CH ), 67.2 (  $\text{CH}_2$  ), 113.8 ( CH ), 119.8 ( CH ), 122.7 ( CH ), 123.2 ( CH ), 124.9 ( CH ), 125.2 ( C ), 126.7 ( CH ), 129.2 ( CH ), 130.4 ( C ), 133.8 ( CH ), 135.4 ( C ), 138.1 ( C ).

IR (  $\text{CHCl}_3$  )  $\text{cm}^{-1}$  : 3580 ( OH ), 1450, 1370, 1280, 1180, 1130, 1100, 1020, 960.

EI-MS (  $m/z$  ) : 315 (  $\text{M}^+$  ).

HR-MS (  $m/z$  ) Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$ : 315.0929. Found: 315.0942

(2*R*)-(+)-1-Methylsulfonyloxy-2-(3-(1-benzenesulfonyl)indolyl)propane  
( 105 )



アルコール体 ( 104 ) ( 1.64 g, 5.19 mmol ) の無水塩化メチレン ( 40 ml ) 溶液に、0 °C にてジイソプロピルエチルアミン ( 1.84 g, 7.78 mmol )、塩化メタンスルホニル ( 0.32 g, 6.23 mmol )、触媒量の 4-ジメチルアミノピリジンを順次加えた後、室温にて 2 h 攪拌した。反応混合物に蒸留水を加えて、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル ( 7 : 3, v/v ) 溶出部よりメシル体 ( 105 ) ( 1.93 g, 87% ) を無色油状物として得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +2.3^\circ$  (  $c = 1.07$ ,  $\text{CHCl}_3$  ).

$^1\text{H}$  - NMR ( 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  : 1.45 ( 3 H, d,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{CH}_3$  ), 2.80 ( 3 H, s,  $\text{CH}_3\text{SO}_2$  ), 3.43 ( 1 H, m, CH ), 4.20 ( 1 H, dd,  $J = 7.3$ , 9.6 Hz,  $\text{CHHOMs}$  ), 4.42 ( 1 H, dd,  $J = 5.7$ , 9.6 Hz,  $\text{CHHOMs}$  ), 7.26 ( 1 H, m,  $\text{C}_6$ -H ), 7.34 ( 1 H, m,  $\text{C}_4$ -H ), 7.43 ( 1 H, s,  $\text{C}_2$ -H ), 7.45 ( 2 H, m,  $m$ - $\text{PhSO}_2$  ), 7.54 ( 2 H, m,  $p$ - $\text{PhSO}_2$  and  $\text{C}_5$ -H ), 7.87 ( 2 H, d,  $J = 7.8$  Hz,  $o$ - $\text{PhSO}_2$  ), 7.99 ( 1 H, d,  $J = 8.2$  Hz,  $\text{C}_7$ -H ).

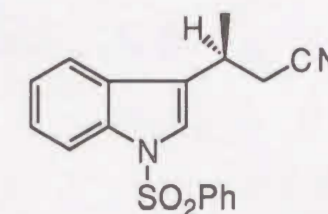
$^{13}\text{C}$  - NMR ( 100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  : 16.7 (  $\text{CH}_3$  ), 30.9 ( CH ), 37.3 (  $\text{CH}_3$  ), 73.0 (  $\text{CH}_2$  ), 113.9 ( CH ), 119.5 ( CH ), 123.0 ( C ), 123.2 ( CH ), 123.4 ( CH ), 125.1 ( CH ), 126.8 ( CH ), 129.3 ( CH ), 129.8 ( C ), 133.9 ( CH ), 135.3 ( C ), 138.1 ( C ).

IR (  $\text{CHCl}_3$  )  $\text{cm}^{-1}$  : 1720, 1440, 1360, 1170, 1130, 1090, 1020, 960.

EI-MS (  $m/z$  ) : 393 (  $\text{M}^+$  ).

HR-MS (  $m/z$  ) Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{S}_2$ : 393.0704. Found: 393.0700.

(3*S*)-(+)-3-(3-(1-Benzenesulfonyl)indolyl)butyronitrile ( 106 )



メシル体 ( 105 ) ( 0.83 g, 1.94 mmol ) の DMSO ( 20 ml ) 溶液に、室温にて 18-クラウン-6 エーテル ( 0.25 g, 0.97 mmol )、シアン化カリウム ( 0.25 g, 3.88 mmol ) を加えた後、60 °C にて 3 h 攪拌した。反応混合物に蒸留水を加えて、ベンゼンで抽出した。有機層を蒸留水と飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル ( 4 : 1, v/v ) 溶出部よりシアノ体 ( 106 ) ( 0.64 g, 92% ) を無色油状物として得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +17.2^\circ$  (  $c = 0.74$ ,  $\text{CHCl}_3$  ).

$^1\text{H}$  - NMR ( 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  : 1.55 ( 3 H, d,  $J = 6.4$  Hz,  $\text{CH}_3$  ), 2.62 ( 1 H, dd,  $J = 7.3$ , 16.9 Hz,  $\text{CHHCN}$  ), 2.75 ( 1 H, dd,  $J = 5.7$ , 16.9 Hz,  $\text{CHHCN}$  ), 3.40 ( 1 H, m, CH ), 7.26 ( 1 H, m,  $\text{C}_6$ -H ), 7.34 ( 1 H, m,  $\text{C}_4$ -H ), 7.44 ( 3 H, m,  $\text{C}_5$ -H and  $m$ - $\text{PhSO}_2$  ), 7.48 ( 1 H, s,  $\text{C}_2$ -H ), 7.53 ( 1 H, m,  $p$ - $\text{PhSO}_2$  ), 7.88 ( 2 H, d,  $J = 8.0$  Hz,  $o$ - $\text{PhSO}_2$  ), 7.99 ( 1 H, d,  $J = 8.2$  Hz,  $\text{C}_7$ -H ).

$^{13}\text{C}$  - NMR ( 100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  : 19.4 (  $\text{CH}_3$  ), 25.0 (  $\text{CH}_2$  ), 27.8 ( CH ), 114.0 ( CH ),



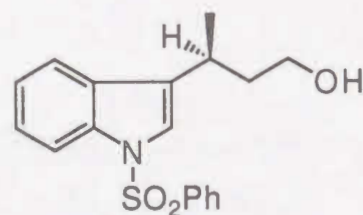
118.0 (C), 119.1 (CH), 122.6 (CH), 123.4 (CH), 124.7 (C), 125.2 (CH), 126.8 (CH), 129.3 (CH), 133.9 (CH), 135.4 (C), 137.9 (C).

IR (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 2250 (C≡N), 1440, 1370, 1280, 1180, 1130, 1090, 1020, 970.

EI-MS (m/z): 324 (M<sup>+</sup>).

HR-MS (m/z) Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: 324.0932. Found: 324.0913.

(3S)-(+)-3-(3-(1-Benzenesulfonyl)indolyl)butan-1-ol (107)



シアノ体 (106) (636 mg, 1.79 mmol) の無水塩化メチレン (7 ml) - 無水ヘキサン (7 ml) 混合溶液に -78 °C にて水素化ジイソブチルアルミニウム (0.93M ヘキサン溶液, 5.76 ml, 5.36 mmol) を滴下し、同温にて 30 min 攪拌した。反応混合物に 0 °C にて 5% 希塩酸 (3.2 ml) を滴下し、有機層を蒸留水と飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去しアルデヒド (615 mg, crude) を淡黄色油状物として得た。本品は精製することなく次の反応に付した。

アルデヒド (615 mg, crude) の無水メタノール (15 ml) 溶液に 0 °C にて水素化ホウ素ナトリウム (135 mg, 3.58 mmol) を加え、同温にて 2 h 攪拌した。溶媒を留去した後、塩化メチレンで抽出した。有機層を蒸留水と飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン - 酢酸エチル (7:3, v/v) 溶出部より、アルコール (107) (496 mg, 77% 2 steps) を淡黄色油状物として得た。

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> +7.14° (c = 0.35, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.16 (1 H, br s, OH, D<sub>2</sub>O exchangeable), 1.35 (3 H, d,

J = 7.3 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.87 (1 H, m, CHHCH<sub>2</sub>OH), 1.99 (1 H, m, CHHCH<sub>2</sub>OH), 3.16 (1 H, dt, J = 6.8, 7.3 Hz, CHMe), 3.63 (2 H, m, CH<sub>2</sub>OH), 7.23 (1 H, m, C<sub>6</sub>-H), 7.31 (1 H, m, C<sub>4</sub>-H), 7.33 (1 H, s, C<sub>2</sub>-H), 7.42 (2 H, m, m-PhSO<sub>2</sub>), 7.54 (2 H, m, p-PhSO<sub>2</sub> and C<sub>5</sub>-H), 7.85 (2 H, d, J = 8.2 Hz, o-PhSO<sub>2</sub>), 7.99 (1 H, d, J = 8.2 Hz, C<sub>7</sub>-H).

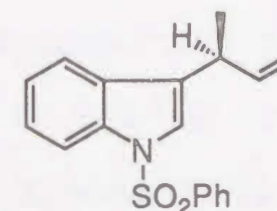
<sup>13</sup>C - NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 20.7 (CH<sub>3</sub>), 27.1 (CH), 39.4 (CH<sub>2</sub>), 60.8 (CH<sub>2</sub>), 113.9 (CH), 119.9 (CH), 121.8 (CH), 123.1 (CH), 124.7 (CH), 126.7 (CH), 128.6 (C), 129.2 (CH), 130.4 (C), 133.7 (CH), 135.6 (C), 138.2 (C).

IR (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 3600 (OH), 1720, 1440, 1360, 1160, 1120, 1080.

EI-MS (m/z): 329 (M<sup>+</sup>).

HR-MS (m/z) Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>S: 329.1806. Found: 329.1806.

(3S)-(+)-3-(3-(1-Benzenesulfonyl)indolyl)-1-butene (108)



アルコール (107) (496 mg, 1.37 mmol) の無水 THF (10 ml) 溶液に室温にて 2-ニトロフェニルゼレノシアニド (374 mg, 1.65 mmol)、トリブチルホスフィン (333 mg, 1.65 mmol) を加え、同温にて 4 h 攪拌した。反応混合物の溶媒を留去し、ゼレニド (708 mg, crude) を橙色油状物として得た。本品は精製することなく次の反応に付した。

ゼレニド (708 mg, crude) の無水 THF (15 ml) 溶液に 0 °C にて過酸化水素水 (31% 水溶液, 0.57 ml, 6.31 mmol) を加え、室温にて 1 h 攪拌した。溶媒を留去した後、塩化メチレンで抽出した。有機層を蒸留水と飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン - 酢酸エチル (19:1, v/v) 溶出部より、オレフィン体 (108) (326 mg, 76% 2



steps)を淡黄色油状物として得た。

$[\alpha]_D^{25} +20.8^\circ$  ( $c=0.46$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.43 (3 H, d,  $J=7.3$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 3.64 (1 H, m,  $\text{CHMe}$ ), 5.06 (1 H, d,  $J=18.7$  Hz,  $\text{C=CHH}$ ), 5.07 (1 H, d,  $J=9.6$  Hz,  $\text{C=CHH}$ ), 5.97 (1 H, ddd,  $J=6.8, 9.6, 18.7$  Hz,  $\text{CH-CH=CH}_2$ ), 7.21 (1 H, m,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 7.30 (1 H, m,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 7.33 (1 H, s,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 7.42 (2 H, m,  $m\text{-PhSO}_2$ ), 7.50 (2 H, m,  $p\text{-PhSO}_2$  and  $\text{C}_5\text{-H}$ ), 7.86 (2 H, d,  $J=8.0$  Hz,  $o\text{-PhSO}_2$ ), 7.97 (1 H, d,  $J=8.2$  Hz,  $\text{C}_7\text{-H}$ ).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 19.6 ( $\text{CH}_3$ ), 34.5 ( $\text{CH}$ ), 113.7 ( $\text{CH}$ ), 114.1 ( $\text{CH}_2$ ), 120.2 ( $\text{CH}$ ), 122.1 ( $\text{CH}$ ), 123.0 ( $\text{CH}$ ), 124.7 ( $\text{CH}$ ), 126.7 ( $\text{CH}$ ), 126.9 ( $\text{C}$ ), 129.2 ( $\text{CH}$ ), 130.3 ( $\text{C}$ ), 133.6 ( $\text{CH}$ ), 135.5 ( $\text{C}$ ), 138.3 ( $\text{C}$ ), 141.4 ( $\text{CH}$ ).

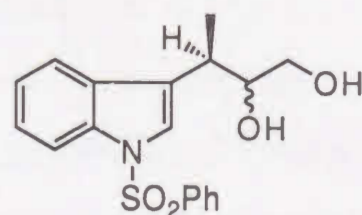
IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 1450, 1380, 1180, 1140, 1100.

EI-MS ( $m/z$ ): 311 ( $\text{M}^+$ ).

HR-MS ( $m/z$ ) Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$ : 311.0980. Found: 311.0987.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$ : C, 69.43; H, 5.51; N, 4.50. Found: C, 69.33; H, 5.69; N, 4.36.

(3S)-3-(3-(1-Benzenesulfonyl)indolyl)butan-1,2-diol (113)



オレフィン体 (108) (326 mg, 1.05 mmol) の *tert*-ブチルアルコール-蒸留水 (1:1) 混合溶液 (14 ml) に  $0^\circ\text{C}$  にて AD-mix- $\alpha$  (1.5 g, 1.4 g necessary for conversion of 1 mmol of olefin) を加え、同温にて 18 h 攪拌した。反応混合物に  $0^\circ\text{C}$  にて硫酸ナトリウムを加えた後、室温にて 1 h 攪拌した。有機層をクロロホルムで抽出した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマト

グラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (1:1, v/v) 溶出部より、ジオール体 (113) (361 mg, 100%) を淡黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.35 (3/2 H, d,  $J=7.3$  Hz,  $\text{CH}_3 \times 1/2$ ), 1.39 (3/2 H, d,  $J=7.3$  Hz,  $\text{CH}_3 \times 1/2$ ), 3.10 (1/2 H, p,  $J=6.8$  Hz,  $\text{CH} \times 1/2$ ), 3.18 (1/2 H, p,  $J=6.8$  Hz,  $\text{CH} \times 1/2$ ), 3.42 (1/2 H, dd,  $J=7.3, 10.7$  Hz,  $\text{CHHOH} \times 1/2$ ), 3.49 (1/2 H, dd,  $J=6.8, 10.7$  Hz,  $\text{CHHOH} \times 1/2$ ), 3.52 (1/2 H, dd,  $J=3.4, 10.7$  Hz,  $\text{CHHOH} \times 1/2$ ), 3.68 (1/2 H, dd,  $J=3.4, 11.2$  Hz,  $\text{CHHOH} \times 1/2$ ), 3.89 (1 H, m,  $\text{CHOH}$ ), 7.25 (1 H, m,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 7.32 (1 H, m,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 7.43 (3 H, m,  $\text{C}_2\text{-H}$  and  $m\text{-PhSO}_2$ ), 7.53 (2 H, m,  $p\text{-PhSO}_2$  and  $\text{C}_5\text{-H}$ ), 7.86 (2 H, m,  $o\text{-PhSO}_2$ ), 7.99 (1/2 H, d,  $J=8.3$  Hz,  $\text{C}_7\text{-H} \times 1/2$ ), 8.00 (1/2 H, d,  $J=8.3$  Hz,  $\text{C}_7\text{-H} \times 1/2$ ).

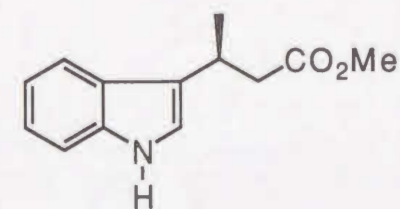
$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 16.0 and 17.0 ( $\text{CH}_3$ ), 33.5 and 33.7 ( $\text{CH}$ ), 65.0 and 64.5 ( $\text{CH}_2$ ), 75.2 ( $\text{C}$ ), 113.8 ( $\text{CH}$ ), 120.0 ( $\text{CH}$ ), 123.0 and 120.0 ( $\text{CH}$ ), 123.2 ( $\text{CH}$ ), 123.4 ( $\text{CH}$ ), 124.9 ( $\text{CH}$ ), 125.6 and 124.6 ( $\text{C}$ ), 126.6 and 126.7 ( $\text{CH}$ ), 129.2 ( $\text{CH}$ ), 130.1 and 130.6 ( $\text{C}$ ), 133.8 ( $\text{CH}$ ), 137.9 and 135.3 ( $\text{C}$ ).

IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 3580 ( $\text{OH}$ ), 1450, 1370, 1180, 1130, 1090, 1020.

EI-MS ( $m/z$ ): 345 ( $\text{M}^+$ ).

HR-MS ( $m/z$ ) Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}$ : 345.1035. Found: 345.1010.

Methyl (3S)-(+)-3-(3-indolyl)butyrate (114)<sup>84a,b)</sup>



シアノ体 (106) (1.34 g, 3.76 mmol) のメタノール (30 ml) - 蒸留水 (10 ml) 混合溶液に、水酸化カリウム (3.73 g, 56.46 mmol) を加え 63 h 攪拌下環流した。反応混合物の



溶媒を減圧下留去し、5%希塩酸を加え (pH = 3) 酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残留物のジエチルエーテル (30 ml) 溶液にジアゾメタンを加え室温にて5 min 攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (4 : 1, v/v) 溶出部よりメチルエステル (114) (0.68 g, 83%) を無色油状物として得た。

$[\alpha]_D^{25} + 9.9^\circ$  (c = 0.81, benzene) (lit.<sup>84b</sup>)  $[\alpha]_D + 10.9^\circ$  (c = 2.12, benzene) ).

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.41 (3 H, d, J = 6.8 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 2.58 (1 H, dd, J = 8.8, 15.0 Hz,  $\text{CHHCO}_2$ ), 2.83 (1 H, dd, J = 6.1, 15.0 Hz,  $\text{CHHCO}_2$ ), 3.61 (1 H, m, CH), 3.65 (3 H, s,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 6.99 (1 H, d, J = 2.4 Hz,  $\text{C}_2$ -H), 7.12 (1 H, m,  $\text{C}_5$ -H), 7.19 (1 H, m,  $\text{C}_6$ -H), 7.35 (1 H, d, J = 7.8 Hz,  $\text{C}_7$ -H), 7.66 (1 H, d, J = 8.3 Hz,  $\text{C}_4$ -H), 7.97 (1 H, br s, NH).

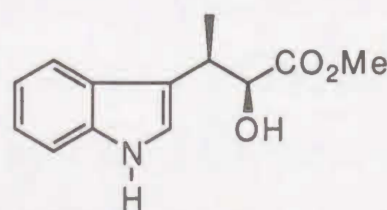
$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 21.1 ( $\text{CH}_3$ ), 28.0 (CH), 42.3 ( $\text{CH}_2$ ), 51.5 ( $\text{CH}_3$ ), 111.2 (CH), 119.1 (CH), 119.2 (CH), 120.1 (CH), 120.7 (C), 122.0 (CH), 126.3 (C), 136.5 (C), 173.4 (C).

IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 3460 (NH), 2940, 1720 (C=O), 1450, 1330, 1280, 1160, 1090, 1010.

EI-MS (m/z): 217 ( $\text{M}^+$ ).

HR-MS (m/z) Calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ : 217.1102. Found: 217.1102.

**Methyl (2S,3R)-(+)-2-hydroxy-3-(3-indolyl)butyrate (99)**<sup>84a,b</sup>



ジイソプロピルアミン (130 mg, 1.29 mmol) の無水 THF (1 ml) 溶液に -78 °C にて、*n*-ブチルリチウム (1.60 M ヘキサン溶液, 0.80 ml, 1.29 mmol) を滴下し、同温にて、15 min 攪拌した。メチルエステル (114) (100 mg, 0.46 mmol) の無水 THF (1 ml) 溶液およびヘキサメチルホスホリルアミド (97 mg, 0.54 mmol) をそれぞれ滴下し、0 °C にて 30 min 攪拌した。反応溶液に、-78 °C にて亜リン酸トリエチル (107 mg, 0.65 mmol) を滴下し、-78 °C にて 10 min 攪拌した。次いで、0 °C にて酸素を導入しながら 20 min 攪拌した。反応混合物に5%希塩酸を加え、ジエチルエーテルで抽出した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (4 : 1, v/v) 溶出部より、 $\alpha$ -ヒドロキシエステル (99) (72 mg, 67%) を淡黄色油状物として得た。

$[\alpha]_D^{25} + 4.11^\circ$  (c = 0.49, MeOH)

(lit.<sup>84a</sup>)  $[\alpha]_D + 4.3^\circ$  (c = 0.93, MeOH) and lit.<sup>84b</sup>)  $[\alpha]_D + 4.53^\circ$  (c = 0.53, MeOH) ).

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.33 (3 H, d, J = 6.8 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 2.72 (1 H, br s, OH), 3.63 (1 H, dq, J = 3.2, 7.1 Hz,  $\text{CHMe}$ ), 3.80 (3 H, s,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 4.52 (1 H, d, J = 2.4 Hz,  $\text{CHOH}$ ), 7.13 (1 H, m,  $\text{C}_5$ -H), 7.15 (1 H, d, J = 1.4 Hz,  $\text{C}_2$ -H), 7.20 (1 H, m,  $\text{C}_6$ -H), 7.37 (1 H, d, J = 8.3 Hz,  $\text{C}_7$ -H), 7.67 (1 H, d, J = 7.8 Hz,  $\text{C}_4$ -H), 8.08 (1 H, br s, NH).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 14.2 ( $\text{CH}_3$ ), 34.6 (CH), 52.5 ( $\text{CH}_3$ ), 74.1 (CH), 111.3 (CH), 117.3 (C), 118.8 (CH), 119.4 (CH), 121.9 (CH), 122.1 (CH), 126.6 (C), 136.2 (C), 174.7 (C).

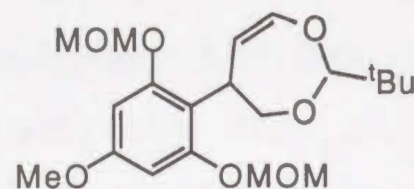
IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 3530, 3480 (OH and NH), 2960, 1730 (C=O), 1450, 1240, 1130, 1020, 920.

EI-MS (m/z): 233 ( $\text{M}^+$ ).

HR-MS (m/z) Calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ : 233.1052. Found: 233.1056.



2-*tert*-Butyl-4,5-dihydro-5-(4-methoxy-2,6-bis(methoxymethoxy)benzyl)-  
1,3-dioxepin ( 93d )



ヨウ素体 (91a) (19.1 g, 53.75 mmol) の無水ジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液に 2-*tert*-ブチル-4,7-ジヒドロ-1,3-ジオキセピン<sup>62)</sup> (92) (10.1 g, 64.50 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (20.8 g, 161.12 mmol)、酢酸パラジウム (1.2 g, 5.37 mmol)、トリフェニルホスフィン (2.8 g, 10.75 mmol) を順次加え、80 °C にて 15 h 撹拌した。溶媒を留去し、反応混合物に 5% チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を蒸留水と飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (9 : 1, v/v) 溶出部よりアセタール体 (93d) (23.9 g, crude) を茶色油状物として得た。

<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.00 (9 H, s, <sup>t</sup>Bu), 3.47 (6 H, s, OCH<sub>3</sub> x 2), 3.57 (1 H, t, J = 10.9 Hz, CHHO), 3.77 (3 H, s, ArOCH<sub>3</sub>), 3.86 (1 H, dd, J = 5.5, 10.9 Hz, CHHO), 4.17 (1 H, s, OCHO), 4.45 (1 H, m, OCH=CH-CH), 4.75 (1 H, d, J = 7.3 Hz, OCH=CH-CH), 5.14 (4 H, s, OCH<sub>2</sub>O x 2), 6.30 (1 H, dd, J = 3.2, 7.3 Hz, OCH=CH-CH), 6.39 (2 H, s, ArH x 2).

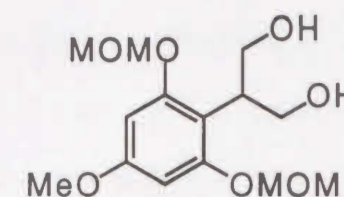
<sup>13</sup>C - NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 25.0 (CH<sub>3</sub>), 35.9 (C), 37.3 (CH), 55.4 (CH<sub>3</sub>), 56.2 (CH<sub>3</sub>), 71.8 (CH<sub>2</sub>), 94.5 (CH<sub>2</sub>), 94.8 (CH), 110.8 (C), 113.0 (CH), 114.6 (CH), 142.7 (CH), 156.8 (C), 159.9 (C).

IR (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup> : 2950, 1610, 1400, 1160, 1120, 1050, 920.

MS (m/z) : 382 (M<sup>+</sup>).

High-MS (m/z) Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O<sub>7</sub> : 382.1991. Found: 382.1964.

2-(4-methoxy-2,6-bis(methoxymethoxy)benzyl)propane-1,3-diol ( 73d )



アセタール体 (93d) (23.9 g, crude) の無水メタノール (400 ml) 溶液を、-78 °C にて撹拌しながら注意深くオゾンを 40 min 導入した後、窒素気流を通して過剰のオゾンを反応系中から除去した。反応混合物に水素化ホウ素ナトリウム (2.0 g, 53.75 mmol) を 0 °C にて加えた後、室温にて 3 h 撹拌した。溶媒を留去し、反応混合物に蒸留水を加えて、クロロホルムおよび酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (1 : 1, v/v) 溶出部よりジオール (73d) (7.93 g, 49% 2 steps) を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.90 (2 H, br s, OH x 2, D<sub>2</sub>O exchangeable), 3.77 (6 H, s, OCH<sub>3</sub> x 2), 3.82 (3 H, s, ArOCH<sub>3</sub>), 3.87 (3 H, m, CH and CH<sub>2</sub>OH), 4.19 (2 H, dd, J = 7.7, 10.5 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 5.16 (4 H, s, OCH<sub>2</sub>O x 2), 6.40 (2 H, s, ArH x 2).

<sup>13</sup>C - NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 41.2 (CH), 55.4 (CH<sub>3</sub>), 56.3 (CH<sub>3</sub>), 65.0 (CH<sub>2</sub>), 94.7 (CH<sub>2</sub>), 95.0 (CH), 109.7 (C), 157.1 (C), 159.9 (C).

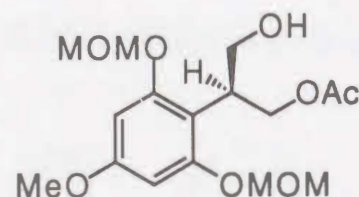
IR (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup> : 3500 (OH), 2950, 1610, 1600, 1160, 1120, 1050, 920.

EI-MS (m/z) : 302 (M<sup>+</sup>).

HR-MS (m/z) Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O<sub>7</sub> : 302.1365. Found: 302.1385.



(2S)-(-)-3-Acetoxy-2-(4-methoxy-2,6-bis(methoxymethoxy)benzyl)propan-1-ol  
( 74d )



ジオール ( 73d ) ( 380 mg, 1.25 mmol ) の無水ジエチルエーテル ( 20 ml ) 溶液にLipase AL ( 380 mg, 100% w/w )、酢酸ビニル ( 234 mg, 2.76 mmol ) を加え、室温にて30 h 攪拌した。反応混合物をろ過した後、溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル ( 1 : 1, v/v ) 溶出部よりモノアセチル体 ( 74d ) ( 307 mg, 72% ) を淡黄色油状物として得た。

$[\alpha]_D^{25} -5.5^\circ$  (  $c = 0.91$ ,  $\text{CHCl}_3$  ).

$^1\text{H}$  - NMR ( 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  : 1.75 ( 1 H, br s, OH,  $\text{D}_2\text{O}$  exchangeable ), 2.02 ( 3 H, s,  $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$  ), 3.48 ( 6 H, s,  $\text{OCH}_3 \times 2$  ), 3.77 ( 3 H, s,  $\text{ArOCH}_3$  ), 3.85-4.02 ( 3 H, m,  $\text{CH}$  and  $\text{CH}_2\text{OH}$  ), 4.35 ( 1 H, dd,  $J = 5.7, 10.5$  Hz,  $\text{CHHOAc}$  ), 4.56 ( 1 H, dd,  $J = 7.7, 10.5$  Hz,  $\text{CHHOAc}$  ), 5.16 ( 4 H, s,  $\text{OCH}_2\text{O} \times 2$  ), 6.41 ( 2 H, s,  $\text{ArH} \times 2$  ).

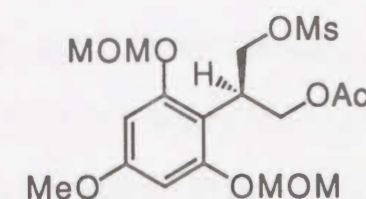
$^{13}\text{C}$  - NMR ( 100 MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  : 21.0 (  $\text{CH}_3$  ), 38.4 (  $\text{CH}$  ), 55.4 (  $\text{CH}_3$  ), 56.3 (  $\text{CH}_3$  ), 63.6 (  $\text{CH}_2$  ), 65.1 (  $\text{CH}_2$  ), 94.7 (  $\text{CH}_2$  ), 95.0 (  $\text{CH}$  ), 108.9 ( C ), 157.3 ( C ), 160.1 ( C ), 171.2 ( C ).

IR (  $\text{CHCl}_3$  )  $\text{cm}^{-1}$  : 3450 ( OH ), 2950, 1730 (  $\text{C}=\text{O}$  ), 1610, 1230, 1160, 1120, 1040, 920.

EI-MS (  $m/z$  ) : 344 (  $\text{M}^+$  ).

HR-MS (  $m/z$  ) Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_8$  : 344.1471. Found: 344.1461.

(2R)-(-)-1-Acetoxy-3-methylsulfonyloxy-2-(4-methoxy-2,6-bis(methoxymethoxy)benzyl) propane ( 121 )



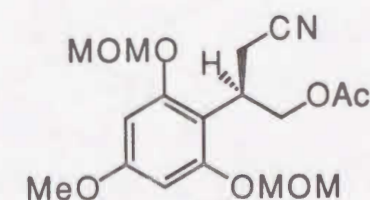
アルコール体 ( 74d ) ( 307 mg, 0.89 mmol ) の無水塩化メチレン ( 12 ml ) 溶液に、0 °C にてジイソプロピルエチルアミン ( 145 mg, 1.13 mmol )、塩化メタンスルホニル ( 111 mg, 0.98 mmol )、触媒量の4-ジメチルアミノピリジンを順次加えた後、室温にて2 h 攪拌した。反応混合物に蒸留水を加えて、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残留物よりメシル体 ( 121 ) ( 338 mg, 89% ) を淡黄色油状物として得た。本品は精製することなく次の反応に付した。

$[\alpha]_D^{25} -5.0^\circ$  (  $c = 0.4$ ,  $\text{CHCl}_3$  ).

$^1\text{H}$  - NMR ( 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  : 2.02 ( 3 H, s,  $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$  ), 2.86 ( 3 H, s,  $\text{CH}_3\text{SO}_2$  ), 3.49 ( 6 H, s,  $\text{OCH}_3 \times 2$  ), 3.77 ( 3 H, s,  $\text{ArOCH}_3$  ), 4.07 ( 1 H, m,  $\text{ArCH}$  ), 4.32 ( 1 H, dd,  $J = 5.9, 10.9$  Hz,  $\text{CHHOAc}$  ), 4.50-4.65 ( 3 H, m,  $\text{CHHOAc}$  and  $\text{CH}_2\text{OMs}$  ), 5.17 ( 4 H, s,  $\text{OCH}_2\text{O} \times 2$  ), 6.40 ( 2 H, s,  $\text{ArH} \times 2$  ).

IR (  $\text{CHCl}_3$  )  $\text{cm}^{-1}$  : 2950, 1740 (  $\text{C}=\text{O}$  ), 1670, 1620, 1600, 1360, 1180, 1160, 1050, 960, 830.

(3S)-(-)-4-Acetoxy-3-(4-methoxy-2,6-bis(methoxymethoxy)benzyl)butyronitrile  
( 122 )





メシル体 (121) (338 mg, 0.79 mmol) の DMSO (10 ml) 溶液に、室温にて 18-クラウン-6 エーテル (104 mg, 0.39 mmol)、シアン化カリウム (205 mg, 3.16 mmol) を加えた後、60 °C にて 41 h 攪拌した。反応混合物に蒸留水を加えて、ベンゼンで抽出した。有機層を蒸留水と飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (7:3, v/v) 溶出部よりシアノ体 (122) (204 mg, 72%) を淡黄色油状物として得た。

$[\alpha]_D^{25} -13.5^\circ$  ( $c = 0.73$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.07 (3 H, s,  $\text{O}=\text{CCH}_3$ ), 2.86 (2 H, m,  $\text{CH}_2\text{CN}$ ), 3.49 (6 H, s,  $\text{OCH}_3 \times 2$ ), 3.77 (3 H, s,  $\text{ArOCH}_3$ ), 4.04 (1 H, m,  $\text{ArCH}$ ), 4.25 (1 H, dd,  $J = 5.5, 10.9$  Hz,  $\text{CHHOAc}$ ), 4.48 (1 H, t,  $J = 10.9$  Hz,  $\text{CHHOAc}$ ), 5.18 (4 H, s,  $\text{OCH}_2\text{O} \times 2$ ), 6.41 (2 H, s,  $\text{ArH} \times 2$ ).

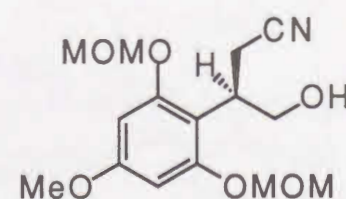
$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 19.1 ( $\text{CH}_2$ ), 20.9 ( $\text{CH}_2$ ), 32.2 ( $\text{CH}$ ), 55.4 ( $\text{CH}_3$ ), 56.3 ( $\text{CH}_3$ ), 65.5 ( $\text{CH}_2$ ), 94.7 ( $\text{CH}_2$ ), 94.7 ( $\text{CH}$ ), 107.4 (C), 119.2 (C), 157.1 (C), 160.8 (C), 170.8 (C).

IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 2950, 2250 (CN), 1740 (C=O), 1610, 1600, 1160, 1120, 1050, 920.

EI-MS ( $m/z$ ): 353 ( $\text{M}^+$ ).

HR-MS ( $m/z$ ) Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_7$ : 353.1475. Found: 353.1462.

(3S)-(-)-3-(4-methoxy-2,6-bis(methoxymethoxy)benzyl)-4-cyanobutan-1-ol  
(123)



アセテート (122) (1.30 g, 3.63 mmol) の THF (30 ml) - 蒸留水 (10 ml) 混合溶液に、室温にて水酸化リチウム一水和物 (300 mg, 7.26 mmol) を加え、同温にて 5 h 攪拌した。溶媒を留去し反応混合物に蒸留水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (1:1, v/v) 溶出部よりアルコール (123) (1.03 g, 90%) を淡黄色油状物として得た。

$[\alpha]_D^{25} -30.5^\circ$  ( $c = 1.54$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.63 (1 H, br s, OH,  $\text{D}_2\text{O}$  exchangeable), 2.86 (2 H, m,  $\text{CH}_2\text{CN}$ ), 3.49 (6 H, s,  $\text{OCH}_3 \times 2$ ), 3.77 (3 H, s,  $\text{ArOCH}_3$ ), 3.87-3.97 (3 H, m,  $\text{ArCH}$  and  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 5.18 (4 H, s,  $\text{OCH}_2\text{O} \times 2$ ), 6.42 (2 H, s,  $\text{ArH} \times 2$ ).

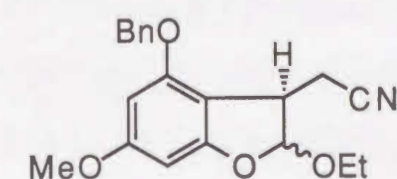
$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 18.5 ( $\text{CH}_2$ ), 35.5 ( $\text{CH}$ ), 55.4 ( $\text{CH}_3$ ), 56.4 ( $\text{CH}_3$ ), 64.3 ( $\text{CH}_2$ ), 94.7 ( $\text{CH}_2$ ), 94.9 ( $\text{CH}$ ), 108.2 (C), 119.7 (C), 157.2 (C), 160.6 (C).

IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 3450 (OH), 2950, 2250 (CN), 1610, 1600, 1320, 1150, 1120, 1050, 920.

EI-MS ( $m/z$ ): 311 ( $\text{M}^+$ ).

HR-MS ( $m/z$ ) Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_6$ : 311.1369. Found: 311.1375.

(3R)-4-Benzyloxy-3-cyanomethyl-2-ethoxy-6-methoxy-2,3-dihydrobenzo[b]furan (129)



アルコール (123) (130 mg, 0.41 mmol) の無水塩化メチレン (8 ml) 溶液に室温にて N-メチルモルホリン N-オキシド (120 mg, 1.03 mmol)、触媒量の 4 Å モルキュラーシー



ブス (powder) を加え 10 min 攪拌した後、テトラプロピルアンモニウムパールテネート (14 mg, 0.04 mmol) を加え同温にて 1 h 攪拌した。反応混合物に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去しアルデヒド (135 mg, crude) を黒色油状物として得た。本品は精製することなく次の反応に付した。

アルデヒド (135 mg, crude) の塩酸飽和エタノール (5 ml) 溶液に 0 °C にてオルソギ酸トリエチル (0.2 ml) を加え室温にて 10 h 攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え (pH = 5)、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去しフェノール (128) (308 mg, crude) を茶色油状物として得た。本品は精製することなく次の反応に付した。

フェノール (128) (308 mg, crude) の無水 DMF (5 ml) 溶液に室温にて炭酸カリウム (170 mg, 1.23 mmol)、塩化ベンジル (77 mg, 0.62 mmol) を加え 60 °C にて 2 h 攪拌した。溶媒を留去し反応混合物に蒸留水を加え、ベンゼンで抽出した。有機層を蒸留水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (9 : 1, v/v) 溶出部よりベンジル体 (129) (69 mg, 50 % 3 steps) を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.26 (2 H, t, J = 7.3 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> x 2/3), 1.29 (1 H, t, J = 7.3 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> x 1/3), 2.53 (2/3 H, dd, J = 9.1, 16.9 Hz, CHHCN x 2/3), 2.71 (1/3 H, dd, J = 10.9, 16.4 Hz, CHHCN x 1/3), 2.84 (2/3 H, dd, J = 4.1, 16.9 Hz, CHHCN x 2/3), 3.09 (1/3 H, dd, J = 3.6, 16.4 Hz, CHHCN x 1/3), 3.70 (1 H, m, ArCH), 3.74 (1 H, s, ArOCH<sub>3</sub> x 1/3), 3.75 (2 H, s, ArOCH<sub>3</sub> x 2/3), 3.72-3.99 (2 H, m, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.00 (2/3 H, s, CH<sub>2</sub>Ph x 1/3), 5.02 (4/3 H, s, CH<sub>2</sub>Ph x 2/3), 5.56 (2/3 H, d, J = 2.3 Hz, OCHOEt x 2/3), 5.74 (1/3 H, d, J = 6.4 Hz, OCHOEt x 1/3), 6.09 (2/3 H, s, ArH x 2/3), 6.11 (4/3 H, s, ArH x 4/3), 7.38 (5 H, m, PhCH<sub>2</sub>O).

<sup>13</sup>C - NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 15.0 and 14.8 (CH<sub>3</sub>), 19.4 and 19.4 (CH<sub>2</sub>), 43.9 and 41.5 (CH), 162.8 and 162.5 (C), 55.6 and 55.3 (CH<sub>3</sub>), 64.9 and 65.8 (CH<sub>2</sub>), 70.1 and 70.2

(CH<sub>2</sub>), 89.3 (CH), 93.0 and 92.7 (CH), 105.3 (C), 110.6 and 106.5 (CH), 127.4 and 127.5 (CH), 128.2 and 128.1 (CH), 128.7 and 128.6 (CH), 136.4 (C), 156.1 and 156.3 (C), 160.1 (C).

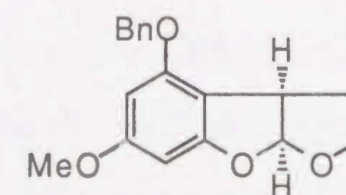
IR (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup> : 2250 (CN), 1630, 1610, 1310, 1200, 1150, 1100, 960.

EI-MS (m/z) : 339 (M<sup>+</sup>).

HR-MS (m/z) Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub> : 339.1471. Found: 339.1494.

(3aR, 8aS)-(+)-4-Benzoyloxy-6-methoxy-2,3,3a,8a-tetrahydro-furo[2.3-b]

benzo[b]furan (131)<sup>93a)</sup>



シアノ体 (129) (120 mg, 0.35 mmol) のエタノール (6 ml) - 蒸留水 (4 ml) 混合溶液に、室温にて水酸化カリウム (88 mg, 1.52 mmol) を加え、60 °C にて 72 h 攪拌した。溶媒を留去し反応混合物にベンゼンを加え、溶媒を留去する操作を 3 回行うことによりカルボン酸 (210 mg, crude) を無色固体として得た。本品は精製することなく次の反応に付した。

カルボン酸 (210 mg, crude) の無水 THF (5 ml) 溶液に、室温にてボラン-ジメチルスルフィド錯体 (80 mg, 1.06 mmol) を加え同温にて 12 h 攪拌した。反応混合物に 0 °C にて注意深く蒸留水を加え、ジエチルエーテルで 2 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (1 : 1, v/v) 溶出部よりアルコール (63 mg, crude) を淡黄色油状物として得た。

アルコール (63 mg, crude) の無水塩化メチレン (10 ml) 溶液に室温にて触媒量の p-トルエンスルホン酸を加え室温にて 30 min 攪拌した。反応混合物に塩化メチレンを加



え、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (4:1, v/v) 溶出部よりベンゾフラン (131) (40 mg, 43 % 3 steps) を無色固体として得た。さらに本品をヘキサンより再結晶を行い、mp 92 - 93 °C の無色プリズム晶を得た。

$$[\alpha]_D^{25} +132.6^\circ \quad (c = 0.21, \text{CHCl}_3)$$

$^1\text{H}$  - NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.18 (2 H, m,  $\text{CH}_2$ ), 3.66 (1 H, m, ArCH), 3.74 (3 H, s,  $\text{ArOCH}_3$ ), 4.00 (1 H, t,  $J = 7.8$  Hz,  $\text{CHHO}$ ), 4.06 (1 H, t,  $J = 7.8$  Hz,  $\text{CHHO}$ ), 5.06 (2 H, s,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 6.07 (1 H, d,  $J = 1.9$  Hz, ArH), 6.09 (1 H, d,  $J = 1.9$  Hz, ArH), 6.30 (1 H, d,  $J = 5.4$  Hz, OCHO), 7.40 (5 H, m, Ph).

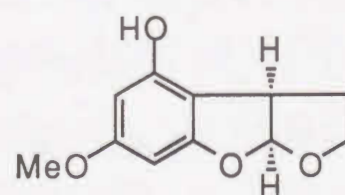
$^{13}\text{C}$  - NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 31.6 ( $\text{CH}_2$ ), 44.6 (CH), 55.6 ( $\text{CH}_3$ ), 67.5 ( $\text{CH}_2$ ), 69.8 ( $\text{CH}_2$ ), 88.1 (CH), 92.7 (CH), 106.6 (C), 111.9 (CH), 127.2 (CH), 128.0 (CH), 128.6 (CH), 136.9 (C), 155.7 (C), 161.3 (C), 161.9 (C).

IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 1640, 1520, 1450, 1150, 1060, 970, 930.

EI-MS ( $m/z$ ): 298 ( $M^+$ ).

HR-MS ( $m/z$ ) Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_4$ : 298.1206. Found: 298.1205.

(3aR, 8aS)-(+)-6-Methoxy-2,3,3a,8a-tetrahydro-furo[2.3-*b*]benzo[*b*]furan-4-ol  
(132)<sup>93a)</sup>



ベンジル体 (131) (10 mg, 0.03 mmol) の無水メタノール (2 ml) 溶液に、室温にて 1,4-シクロヘキサジエン (423 mg, 5.18 mmol)、10% パラジウム-炭素 (30 mg) を加え、50 °C にて 2 h 攪拌した。反応混合物をセライト濾過し、メタノールで洗浄後、溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸

エチル (7:3, v/v) 溶出部よりフェノール (132) (10 mg, quant.) を無色固体として得た。さらに本品をヘキサンより再結晶を行い、mp 150 - 151 °C の無色プリズム晶を得た。

$$[\alpha]_D^{25} +135.5^\circ \quad (c = 0.11, \text{CHCl}_3)$$

(for natural enantiomer: lit.<sup>93a)</sup>  $[\alpha]_D -155^\circ$  ( $c = 0.24, \text{CHCl}_3$ )).

$^1\text{H}$  - NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.18 (2 H, m,  $\text{CH}_2$ ), 3.68 (1 H, m, ArCH), 3.73 (3 H, s,  $\text{ArOCH}_3$ ), 3.99 (1 H, m,  $\text{CHHO}$ ), 4.09 (1 H, m,  $\text{CHHO}$ ), 5.06 (1 H, br s, ArOH,  $\text{D}_2\text{O}$  exchangeable), 5.92 (1 H, d,  $J = 2.0$  Hz, ArH), 6.04 (1 H, d,  $J = 2.0$  Hz, ArH), 6.32 (1 H, d,  $J = 5.4$  Hz, OCHO).

$^{13}\text{C}$  - NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 31.5 ( $\text{CH}_2$ ), 44.1 (CH), 55.6 ( $\text{CH}_3$ ), 67.5 ( $\text{CH}_2$ ), 88.6 (CH), 94.9 (CH), 105.4 (C), 112.0 (CH), 152.6 (C), 161.7 (C), 161.8 (C).

IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 3600 (OH), 1640, 1510, 1450, 1150, 1060, 970, 930.

EI-MS ( $m/z$ ): 208 ( $M^+$ ).

HR-MS ( $m/z$ ) Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_4$ : 208.0735. Found: 208.0724.



引用文献

1. S. B. Horwitz, P. B. Schiff, J. Fant, *Nature*, 1979, 277, 665-667.
2. M. C. Wani, H. L. Taylor, M. E. Wall, P. Coggon, A. T. Mcphail, *J. Am. Chem. Soc.*, 1971, 93, 2325-2327.
3. 光学活性中間体ビジネスの展望, シーエムシー, 東京, 1995.
4. S. C. Stinson, *Chemical & Engineering News*, Oct. 9, 1995, 44-74.
5. E. Santaniello, P. Ferraboschi, P. Grisenti, A. Manzocchi, *Chem. Rev.*, 1992, 92, 1071-1140.
6. a) 辻 二郎, 有機合成を変えた遷移金属 - その基本的理解と活用法 -, 化学同人, 1991. b) 日本化学会編, 季刊 化学総説 19, 金属反応剤を用いる不斉化学合成, 学会出版センター, 1993.
7. a) T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, 102, 5974-5976. For reviews of the SAE reaction, see : b) M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Asymmetric Synthesis*, J. D. Morrison, Ed., Academic Press : New York, 1985, 5, 247-308. c) A. Pfenniger, *Synthesis*, 1986, 89-116. d) R. A. Johnson, K. B. Sharpless, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, I. Ojima, Ed., VCH Publishers : Weinheim, New York, 1993, 103-158.
8. D. A. Evans, *Asymmetric Synthesis*, J. D. Morrison, Ed., Academic Press : San Diego, 1984, 3, 1-110.
9. D. A. Evans, J. Bartroli, T. L. Shih, *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, 103, 2127-2129.
10. a) 野依 良治, 高谷 秀正, *化学*, 1988, 43, 146-153. b) 高谷 秀正, 太田 哲男, 有合化, 1993, 51, 1013-1023. c) Y. Gao, R. M. Hanson, J. M. Klunder, S. Y. Ko, H. Masamune, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, 109, 5765-5780.
11. a) K. Maruoka, H. Banno, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, 112, 7791-7793. b) K. Ishihara, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, 116, 1561-1562.
12. a) 大石 武, 秋田 弘幸, 有合化, 1991, 49, 657-669. b) 須貝 威, 太田 博道, 有合化, 1990, 48, 1070-1071.
13. a) S. Ozaki, P. R. O. de Montellano, *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, 117, 7056-7064. b) R. Sakowicz, M. Gold, J. B. Jones, *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, 117, 2387-2394.
14. 中村 薫, 広瀬 芳彦, 有合化, 1995, 53, 668-677.
15. a) A. M. Klibanov, *Science*, 1983, 219, 722-727. b) A. Zaks, A. M. Klibanov, *Science*, 1984, 224, 1249-1251.
16. Y. -F. Wang, J. J. Lalonde, M. Momongan, D. E. Bergbreiter, C. -H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, 110, 7200-7205.
17. Resolution by enzymatic transesterification : a) J. C. Carretero, E. Domínguez, *J. Org. Chem.*, 1992, 57, 3867-3873. b) G. Carrea, B. Daniel, G. Palmisano, S. Riva, M. Santagostino, *Tetrahedron : Asymmetry*, 1992, 3, 775-784. c) S. Takano, T. Yamane, M. Takahashi, K. Ogasawara, *Tetrahedron : Asymmetry*, 1992, 3, 837-840. d) S. Takano, M. Setoh, K. Ogasawara, *Tetrahedron : Asymmetry*, 1993, 4, 157-160.  
Resolution by enzymatic hydrolysis : a) P. Washansen, H. Grebe, K. Kieslich, E. Winterfeldt, *Tetrahedron Lett.*, 1989, 30, 3777-3778. b) M. Inagaki, J. Hiratake, T. Nishioka, J. Oda, *J. Org. Chem.*, 1992, 57, 5643-5649. c) D. Bianchi, E. Battistel, A. Bosetti, P. Cesti, Z. Fekete, *Tetrahedron : Asymmetry*, 1993, 4, 777-782. d) H. Deen, R. P. Hof, A. Oeveren, B. L. Feringa, *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35, 8441-8444.
18. a) K. Sakai, Z. -F. Xie, H. Suemune, *Tetrahedron : Asymmetry*, 1990, 1, 395-402. b) R. J. Kazlauskas, A. N. E. Weissfloch, A. T. Rappaport, L. A. Cuccia, *J. Org. Chem.*, 1991, 56, 2656-2665. c) U. Ader, P. Andersch, M. Berger, U. Goergens, R. Seemayer, M. Schneider, *Pure & Appl. Chem.*, 1992, 64, 1165-1170.
19. M. Cygler, P. Grochulski, R. J. Kazlauskas, J. D. Schrag, F. Bouthillier, B. Rubin, A. N. Serreqi, A. K. Gupta, *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, 116, 3180-3186.
20. Asymmetric acetylation of prochiral diols : a) G. Guanti, L. Banfi, R. Riva, *Tetrahedron :*



- Asymmetry*, 1994, 5, 9-12. b) G. Guanti, L. Banfi, S. Brusco, and R. Riva, *Tetrahedron Lett.*, 1993, 34, 8549-8552. c) H. M. Sweers and C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, 108, 6421-6424. d) Y. -F. Wang and C. -H. Wong, *J. Org. Chem.*, 1988, 53, 3127-3129. e) M. Murata, Y. Terao, K. Achiwa, T. Nishio, K. Seto, *Chem. Pharm. Bull.*, 1989, 37, 2670-2672. f) K. Tsuji, Y. Terao, K. Achiwa, *Tetrahedron Lett.*, 1989, 30, 6189-6192.
- Asymmetric hydrolysis of prochiral diacetates : a) K. Laumen, M. P. Schneider, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1986, 1298-1299. b) Z. -F. Xie, H. Suemune, K. Sakai, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1987, 838-839. c) Z. -F. Xie, K. Sakai, *Chem. Pharm. Bull.*, 1989, 37, 1650-1652. d) E.J.Toone, J.B.Jones, *Tetrahedron : Asymmetry*, 1991, 2, 207-222. e) C. Bonini, R. Racioppi, L. Viggiani, G. Righi, L. Rossi, *Tetrahedron : Asymmetry*, 1993, 4, 793-805. f) Z. -F. Xie, H. Suemune, K. Sakai, *Tetrahedron : Asymmetry*, 1993, 4, 973-980.
21. T. Itoh, J. Chika, Y. Takagi, S. Nishiyama, *J. Org. Chem.*, 1993, 58, 5717-5723.
  22. Y. Terao, M. Murata, K. Achiwa, T. Nishio, M. Akamatsu, M. Kamimura, *Tetrahedron Lett.*, 1988, 29, 5173-5176.
  23. U. Ader, D. Breitgoff, P. Klein, K. E. Laumen, M. P. Schneider, *Tetrahedron Lett.*, 1989, 30, 1793-1796.
  24. G. M. R. Tombo, H. -P. Schär, X. F. I. Busquets, O. Ghisalba, *Tetrahedron Lett.*, 1986, 27, 5707-5710.
  25. R. Brieva, J. Z. Crich, C. J. Sih, *J. Org. Chem.*, 1993, 58, 1068-1075 ; A. Fersht, *Enzyme Structure and Mechanism* 2nd, W. H. Freeman & Co., Ed. : New York, 1985.
  26. G. Guanti, E. Narisano, T. Podgorski, S. Thea, A. Williams, *Tetrahedron*, 1990, 46, 7081-7092.
  27. 小林 淳一, 石橋 正己, 繁森 英幸, 有合化, 1992, 50, 772-785.
  28. M. Kobayasi, R. Chavakula, O. Murata, N. S. Sarma, *Chem. Pharm. Bull.*, 1992, 40,

- 599-601.
29. Y. Kato, N. Fusetani, S. Matsunaga, K. Hashimoto, *Experientia*, 1986, 42, 1299-1300.
  30. J. Kobayashi, Y. Ohizumi, H. Nakamura, Y. Hirata, *Tetrahedron Lett.*, 1986, 27, 2113-2116.
  31. a) L. -M. Zhu, M. C. Tedford, *Tetrahedron*, 1990, 46, 6587-6611. b) L. K. P. Lam, R. A. H. F. Hui, J. B. Jones, *J. Org. Chem.*, 1986, 51, 2047-2050. c) G. Sabbioni, J. B. Jones, *J. Org. Chem.*, 1987, 52, 4565-4570. d) J. Zemlicka, L. E. Craine, M. -J. Heeg, J. P. Oliver, *J. Org. Chem.*, 1988, 53, 937-942.
  32. F. Björkling, J. Boutelje, S. Gatenbeck, K. Hult, T. Norin, P. Szmulik, *Tetrahedron*, 1985, 41, 1347-1352.
  33. a) K.Shishido, K.Umimoto, M.Shibuya, *Heterocycles*, 1990, 31, 597-598. b) K.Shishido, T.Takata, K.Umimoto, M.Shibuya, *Heterocycles*, 1992, 33, 73-75. c) K.Shishido, K.Umimoto, T.Takata, O.Irie, M.Shibuya, *Heterocycles*, 1993, 36, 345-358. d) K.Shishido, K.Umimoto, M.Ouchi, O.Irie, T.Omodani, T.Takata, M.Shibuya, *J.Chem.Reseach (S)*, 1993, 58-59 ; *J. Chem. Reseach (M)*, 1993, 328-375. e) K.Shishido, T.Takata, T.Omodani, M.Shibuya, *Chem. Lett.*, 1993, 557-560. f) K.Shishido, K.Umimoto, M.Shibuya, *Heterocycles*, 1994, 38, 641-658.
  34. J. A. Marshall, E.D.Robinson, A. Zapata, *J. Org. Chem.*, 1989, 54, 5854-5855.
  35. a) J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, 95, 512-519. b) J. A. Dale, D. L. Dull, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.*, 1969, 34, 2543-2549.
  36. T. Fujisawa, T. Mori, T. Sato, *Chem. Lett.*, 1983, 835-838.
  37. Y. Oikawa, T. Yoshioka, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.*, 1982, 23, 889-892.
  38. G. A. Lee, *Synthesis*, 1982, 508-509.
  39. D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, 104, 4024-4026.
  40. E. J. Corey, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.*, 1972, 13, 3769-3772.
  41. a) K. Maruoka, T. Ooi, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, 111, 6431-6432. b) K.



- Maruoka, T. Ooi, S. Nagahara, H. Yamamoto, *Tetrahedron*, 1991, 47, 6983-6998. c)
- K. Maruoka, T. Ooi, H. Yamamoto, *Org. Synth.*, 1993, 72, 95-103.
42. F. Hammerschmidt, E. Schneyder, E. Zbiral, *Chem. Ber.*, 1980, 113, 3891-3897.
43. B. Capron, C. Paulmier, P. Pastour, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1975, 2575-2583.
44. M. Yamashita, Y. Kato, R. Suemitsu, *Chem. Lett.*, 1980, 847-848.
45. M. Huckestein, W. Kreiser, V. Rueschenbaum, *Helv. Chem. Acta.*, 1987, 70, 445-447.
46. C. W. Jefford, A. W. Sledeski, J. Rossier, J. Boukouvalas, *Tetrahedron Lett.*, 1990, 31, 5741-5744.
47. K. Kondo, M. Matsumoto, *Tetrahedron Lett.*, 1976, 17, 391-394.
48. a) H. Matsushita, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, 103, 2882-2884. b) E. Negishi, T. Takahashi, *Synthesis*, 1988, 1-19.
49. a) N. Miyaura, T. Yano, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, 1980, 21, 2865-2868. b) N. Miyaura, A. Suzuki, 有合化, 1988, 46, 848-860.
50. N. A. Dobson, R. A. Raphael, *J. Chem. Soc.*, 1955, 3558-3560.
51. For a review, R. M. Magid, *Tetrahedron*, 1980, 36, 1901-1930.
52. F. Johnson, *Chem. Rev.*, 1968, 68, 375-413.
53. P. A. Levene, G. M. Meyer, *Org. Synth.* 1943, *Coll. vol. II*, 288-289.
54. S. Takano, K. Samizu, K. Ogasawara, *Synlett*, 1993, 393-394 ; T. Sakamoto, Y. Kondo, H. Yamanaka, *Heterocycles*, 1993, 36, 2437-2440 ; Y. Koga, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35, 1227-1230.
55. T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1971, 44, 581-581.
56. R. F. Heck, J. P. Nolley, Jr., *J. Org. Chem.*, 1972, 37, 2320-2322.
57. a) R. F. Heck, *Org. Reactions*, 1982, 27, 345-390 ; *Adv. Catal.*, 1977, 26, 323-349 ; *Acc. Chem. Res.*, 1979, 12, 146-151.
58. J. Barluenga, J. M. González, M. A. García-Martín, P. J. Campos, G. Asensio, *J. Org. Chem.*, 1993, 58, 2058-2060.

59. H. Suzuki, A. Kondo, T. Ogawa, *Chem. Lett.*, 1985, 411-412.
60. M. G. Saulnier, G. W. Gribble, *J. Org. Chem.*, 1983, 48, 2690-2695.
61. I. Thomsen, K. B. G. Torssell, *Acta Chem. Scand.*, 1991, 45, 539-542.
62. H. Frauenrath, *Synthesis*, 1989, 721-734.
63. a) R. C. Larock, W. H. Gong, B. E. Baker, *Tetrahedron Lett.*, 1989, 30, 2603-2606. b) T. Jeffery, *Chem. Commun.*, 1984, 1287-1289 ; *Tetrahedron Lett.*, 1985, 26, 2667-2670.
64. B. Herradón, *Synlett*, 1993, 108-110.
65. J. Uppenberg, M. T. Hansen, S. Patkar, T. A. Jones, *Structure*, 1994, 2, 293-308.
66. a) C. R. Johnson, S. J. Bis, *Tetrahedron Lett.*, 1992, 33, 7287-7290. b) F. Theil, H. Schick, G. Winter, G. Reck, *Tetrahedron*, 1991, 47, 7569-7582. c) J. Uenishi, K. Nishiwaki, S. Hata, K. Nakamura, *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35, 7973-7976. d) Z. Djeghaba, H. Deleuze, B. DeJeso, D. Messadi, B. Maillard, *Tetrahedron Lett.*, 1991, 32, 761-762. e) M. J. Garcia, F. Rebolledo, V. Gotor, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1992, 3, 1519-1522. f) F. Björkling, H. Frykman, S.E. Godtfredsen, O. Kirk, *Tetrahedron*, 1992, 48, 4587-4592. e) F. Björkling, S.E. Godtfredsen, O. Kirk, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1989, 934-935.
67. 特開昭 57-198098, 58-47495, 59-205989, 62-175193.
68. 特開昭 61-257191.
69. T. Kusumi, H. Takahashi, P. Xu, T. Fukushima, Y. Asakawa, T. Hashimoto, Y. Kan, Y. Inouye, *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35, 4397-4400.
70. a) T. Kusumi, I. Ohtani, Y. Inouye, and H. Kakisawa, *Tetrahedron Lett.*, 1988, 29, 4731-4734. b) S. Takano, M. Takahashi, M. Yanase, Y. Sekiguchi, Y. Iwabuchi, K. Ogasawara, *Chem. Lett.*, 1988, 1827-1828. c) F. Yasuhara, S. Yamaguchi, R. Kasai, O. Tanaka, *Tetrahedron Lett.*, 1986, 27, 4033-4034.
71. a) T. Y. Shen, *Angew. Chem, Int. Ed. Engl.*, 1972, 11, 460-472. b) C. Giordano, G. Castaldi, F. Uggeri, *Angew. Chem, Int. Ed. Engl.*, 1984, 23, 413-419.



72. O. Piccolo, F. Spreafico, G. Visentin, E. Valoti, *J. Org. Chem.*, 1987, 52, 10-14.
73. A. P. Roszkowski, W. H. Rooks, II, A. J. Tomolonis, L. M. Miller, *Pharmacol. Exp. Ther.*, 1971, 179, 114-123.
74. For representative and recent reports on the synthesis of *S*-naproxen and *S*-ibuprofen by chemoenzymatic methods : a) S. Iriuchijima, A. Keiyu, *Agric. Biol. Chem.*, 1981, 45, 1389-1392. b) T. Sugai, K. Mori, *Agric. Biol. Chem.*, 1984, 48, 2501-2504. c) Q. -M. Gu, C.-S. Chen, C. J. Sih, *Tetrahedron Lett.*, 1986, 27, 1763-1766. d) R. A. Persichetti, J. J. Lalonde, C. P. Govardhan, N. K. Khalaf, A. L. Margolin, *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37, 6507-6510. e) B. Hirrlinger, A. Stolz, H. -J. Knackmuss, *Bacteriol.*, 1996, 178, 3501-3507. f) A. Gradillas, C. del Campo, J. V. Sinisterra, E. F. Llama, *Biotechnol. Lett.*, 1996, 18, 85-90. g) M. G. Kim, S. B. Lee, *J. Ferment. Bioeng.*, 1996, 81, 269-271. h) M. Goto, S. Noda, N. Kamiya, F. Nakashio, *Biotechnol. Lett.*, 1996, 18, 839-844.
- For recent asymmetric synthesis of the both by chemical methods : a) T. Uemura, X. Zhang, K. Matsumura, N. Sano, H. Kumobayashi, T. Ohta, K. Nozaki, H. Takaya, *J. Org. Chem.*, 1996, 61, 5510-5516. b) K. Ishihara, S. Nakamura, M. Kaneeda, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, 118, 12854-12855. c) C. Garot, T. Javed, T. J. Mason, J. L. Turner, J. W. Cooper, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 1996, 105, 755-757. d) D. B. Pourreau, W. Partenheimer, *Chem. Ind. (Dekker)*, 1996, 68, 75-85. e) W. Oppolzer, S. Rosset, J. D. Brabander, *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38, 1539-1540. f) M. E. Jung, K. L. Anderson, *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38, 2605-2608.
75. T. Ohta, H. Takaya, M. Kitamura, K. Nagai, Noyori, *J. Org. Chem.*, 1987, 52, 3174-3176.
76. D. G. Kaiser, G. J. Vangiessen, R. J. Reischer, W. J. Wechter, *J. Pharm. Sci.*, 1976, 65, 269-273.
77. I. T. Harrison, B. Lewis, P. Nelson, W. Rooks, W. J. Roszkowski, A. Tomolonis, J. H. Fried, *J. Med. Chem.*, 1970, 13, 203-205.

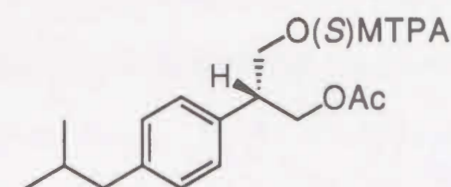
78. K.V. Rao, *Antibiot. Chemother.*, 1960, 10, 312-315.
79. W. S. Marsh, A. L. Garretson, E. M. Wesel, *Antibiot. Chemother.*, 1960, 10, 316-320.
80. M. N. Preobrazhenskaya, E.G. Balashova, K. F. Turchin, E. N. Padeiskaya, N. V. Uvarova, G. N. Pershin, N.N. Suvorov, *Tetrahedron*, 1968, 24, 6131-6143.
81. R. G. Werner, L.F. Thorpe, W. Reuter, K.H. Nierhaus, *Eur. J. Biochem.*, 1976, 68, 1-3.
82. M. S. von Wittenau, H. Els, *J. Am. Chem. Soc.*, 1961, 83, 4678-4680 ; 1963, 85, 3425-3431.
83. T. H. Chan, R. K. Hill, *J. Org. Chem.*, 1970, 35, 3519-3521.
84. Synthesis of (-)-indolmycin : a) T. Takeda, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, 1980, 163-166. b) H. Akita, T. Kawaguchi, Y. Enoki, T. Oishi, *Chem. Pharm. Bull.*, 1990, 38, 323-328. Synthesis of (±)-indolmycin : c) J. P. Dirlam, D. A. Clark, S. J. Hecker, *J. Org. Chem.*, 1986, 51, 4920-4924. d) Y. -K. Shue, *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37, 6447-6448.
85. P. A. Grieco, S. Gilman, M. Nishizawa, *J. Org. Chem.*, 1976, 41, 1485-1486.
86. K. B. Sharpless, W. Amberg, Y. L. Bennani, G. A. Crispino, J. Hartung, K. -S. Jeong, H. -L. Kwong, K. Morikawa, Z. -M. Wang, D. Xu, X. Zhang, *J. Org. Chem.*, 1992, 57, 2768-2771.
87. H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.*, 1994, 94, 2483-2547.
88. M. Minato, K. Yamamoto, J. Tsuji, *J. Org. Chem.*, 1990, 55, 766-768.
89. D. A. Konen, L. S. Silbert, P. E. Pfeffer, *J. Org. Chem.*, 1975, 40, 3253-3258.
90. P. F. Schuda, *Top. Curr. Chem.*, 1980, 91, 75-111.
91. K. Sargeant, R. B. A. Carnaghan, R. Allcroft, *Chem. and Ind.*, 1963, 53-55 ; K. J. van der Merwe, L. Fourie, deB. Scott, *Chem. and Ind.*, 1963, 1660-1661 ; R. D. Hartley, B. F. Nesbitt, J. O'Kelly, *Nature*, 1963, 198, 1056-1058.
92. J. I. Clifford, K. R. Rees, *Nature*, 1966, 209, 312-313 ; M. B. Sporn, C. W. Dingman, H. L. Phelps, G. N. Wogan, *Science*, 1966, 151, 1539-1541.
93. a) J. A. Knight, J. C. Roberts, P. Roffey, *J. Chem. Soc. (C)*, 1966, 1308-1310. b) G.



- Büchi, D. M. Foulkes, M. Kurono, G. F. Mitchell, R. S. Schneider, *J. Am. Chem. Soc.*, 1967, 89, 6745-6753. c) J. C. Roberts, A. H. Sheppard, J. A. Knight, P. Roffey, *J. Chem. Soc. (C)*, 1968, 22-24. d) G. Büchi, S. M. Weinreb, *J. Am. Chem. Soc.*, 1971, 93, 746-752. e) A. J. Castellino, H. Rapoport, *J. Org. Chem.*, 1986, 51, 1006-1011. f) G. Weeratunga, S. Horne, R. Rodrigo, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1988, 721-722. g) H. M. R. Hoffmann, S. Wolff, *Synthesis*, 1988, 760-763. h) V. Snieckus, C. Quesnelle, J. C. Cuevas, C. P. Sloan, *Tetrahedron Lett.*, 1988, 29, 4685-4686. i) S. Horne, G. Weeratunga, R. Rodrigo, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1990, 39-41. j) G. A. Kraus, B. E. Johnston, J. M. Applegate, *J. Org. Chem.*, 1991, 56, 5688-5691. k) M. Koreeda, L. A. Dixon, J. D. Hsi, *Synlett*, 1993, 555-556. l) M. C. Pirrung, Y. R. Lee, *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37, 2391-2394.
94. E. R. Civitello, H. Rapoport, *J. Org. Chem.*, 1994, 59, 3775-3782.
95. a) W. P. Griffith, S. V. Ley, G. P. Whitcombe, A. D. White, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1987, 1625-1627. b) S. V. Ley, J. Norman, W. P. Griffith, S. P. Marsden, *Synthesis*, 1994, 639-666.
96. A. M. Felix, E. P. Heimer, T. J. Lambros, C. Tzougraki, J. Meienhofer, *J. Org. Chem.*, 1978, 43, 4194-4196.

補足

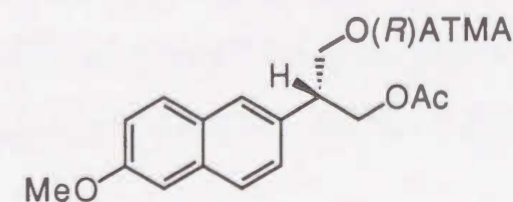
モノアセテート (74a) の MTPA ester 化



モノアセテート (74a) (7.7 mg, 0.03 mmol)、(R)-MTPACl (12 mg, 0.05 mmol)、トリエチルアミン (9 mg, 0.09 mmol) 及び触媒量の DMAP の無水塩化メチレン (0.5 ml) 溶液を室温にて 12 h 攪拌した。ジエチルエーテルで希釈した後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (9:1, v/v) 溶出部より、MTPA ester (11 mg, 75%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.88 (6 H, d,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{CH}_3 \times 2$ ), 1.83 (1 H, m,  $\text{CHCH}_2\text{Ph}$ ), 2.02 (3 H, s,  $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{O}$ ), 2.44 (2 H, d,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.38 (1 H, m,  $\text{ArCH}$ ), 3.39 (3 H, s,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 4.21 (1 H, dd,  $J = 7.3, 11.2$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OAc}$ ), 4.30 (1 H, dd,  $J = 5.9, 11.2$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OAc}$ ), 4.49 (1 H, dd,  $J = 5.9, 11.2$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OMTPA}$ ), 4.65 (1 H, dd,  $J = 6.3, 11.2$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OMTPA}$ ), 7.06 (2 H, d,  $J = 8.5$  Hz,  $o\text{-}^i\text{BuPh}$ ), 7.09 (2 H, d,  $J = 8.5$  Hz,  $m\text{-}^i\text{BuPh}$ ), 7.35 (5 H m, PhC).

モノアセテート (74b) の ATMA ester 化

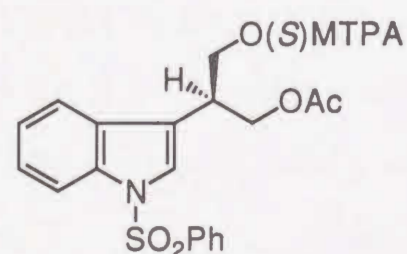




モノアセテート (74b) (5 mg, 0.02 mmol)、(R)-ATMA (5 mg, 0.02 mmol)、DCC (7 mg, 0.04 mmol) 及び触媒量のDMAPの無水塩化メチレン (0.8 ml) 溶液を室温にて 12 h 攪拌した。溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(4:1, v/v)溶出部より、ATMA ester (11 mg, 52%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.91 and 1.94 (3 H (95:5), s,  $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{O}$ ), 3.12 (1 H, m,  $\text{ArCH}$ ), 3.34 and 3.38 (3 H (95:5), s,  $\text{CHOMe}$ ), 3.92 and 3.93 (3 H (95:5), s,  $\text{ArOMe}$ ), 3.98 (1 H, dd,  $J = 5.9, 11.2$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OAc}$ ), 4.09 (1 H, dd,  $J = 7.8, 11.2$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OAc}$ ), 4.33 and 4.26 (1 H (95:5), dd,  $J = 5.9, 11.2$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OATMA}$ ), 4.45 and 4.50 (1 H (95:5), dd,  $J = 7.3, 11.2$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OATMA}$ ), 6.19 (1 H, s,  $\text{CHOMe}$ ), 6.77 (1 H, dd,  $J = 1.5, 8.3$  Hz,  $\text{ArH}$ ), 6.99 (1 H, d,  $J = 2.4$  Hz,  $\text{ArH}$ ), 7.08 (2 H, m,  $\text{ArH} \times 2$ ), 7.31 (2 H, dd,  $J = 2.4, 8.8$  Hz,  $\text{ArH}$ ), 7.44-7.48 (4 H, m,  $\text{ArH}$ ), 7.99 (2 H, m,  $\text{ArH}$ ), 8.41 (1 H, s,  $\text{ArH}$ ), 8.44 (2 H, m,  $\text{ArH}$ ).

モノアセテート (74c) の MTPA ester 化

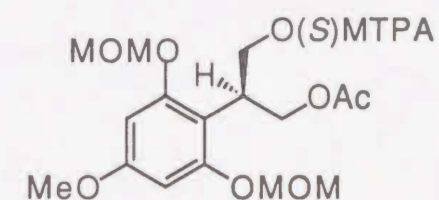


モノアセテート (74c) (13.8 mg, 0.04 mmol)、(R)-MTPACl (12 mg, 0.05 mmol)、トリエチルアミン (10 mg, 0.09 mmol) 及び触媒量のDMAPの無水塩化メチレン (0.5 ml) 溶液を室温にて 12 h 攪拌した。ジエチルエーテルで希釈した後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで

乾燥した。溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(7:3, v/v)溶出部より、MTPA ester (19.7 mg, 90%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.04 and 2.03 (3 H (93:7), s,  $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$ ), 3.38 and 3.43 (3 H (93:7), s,  $\text{CMe}$ ), 3.64 (1 H, m,  $\text{ArCH}$ ), 4.21 and 4.13 (1 H (93:7), dd,  $J = 7.8, 11.2$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OAc}$ ), 4.37 and 4.35 (1 H (93:7), dd,  $J = 5.4, 11.2$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OAc}$ ), 4.53 and 4.51 (1 H (93:7), dd,  $J = 5.4, 11.2$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OMTPA}$ ), 4.72 and 4.75 (1 H (93:7), dd,  $J = 6.3, 11.2$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OMTPA}$ ), 7.23-7.53 (12 H, m,  $\text{Ar-H}$ ), 7.82 (2 H, d,  $J = 8.3$  Hz,  $o\text{-PhSO}_2$ ), 7.99 (1 H, d,  $J = 8.3$  Hz,  $\text{C}_7\text{-H}$ ).

モノアセテート (74d) の MTPA ester 化



モノアセテート (74d) (9.2 mg, 0.03 mmol)、(S)-MTPA (12.5 mg, 0.05 mmol)、DCC (11.1 mg, 0.05 mmol) 及び触媒量のDMAPの無水塩化メチレン (0.5 ml) 溶液を室温にて 12 h 攪拌した。溶媒を留去し得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(4:1, v/v)溶出部より、MTPA ester (13.3 mg, 81%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.99 (3 H, s,  $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$ ), 3.43 (6 H, s,  $\text{OCH}_3 \times 2$ ), 3.76 (3 H, s,  $\text{ArOCH}_3$ ), 4.09 (1 H, m,  $\text{CH}$ ), 4.31 (1 H, dd,  $J = 5.9, 10.7$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OAc}$ ), 4.44 (1 H, dd,  $J = 8.3, 10.7$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OAc}$ ), 4.65 and 4.56 (1 H (95:5), dd,  $J = 6.8, 10.7$  Hz,  $\text{CHHOMTPA}$ ), 4.82 and 4.89 (1 H (95:5), dd,  $J = 7.8, 10.7$  Hz,  $\text{CHHOMTPA}$ ), 5.09 (4 H, s,  $\text{OCH}_2\text{O} \times 2$ ), 6.36 (2 H, s,  $\text{ArH} \times 2$ ), 7.30-7.39 (5 H, m,  $\text{Ph}$ ).










4

様式9

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 薬 第 43 号	氏 名	板 東 俊 和
審査委員	主 査	空 戸 宏 造 	
	副 査	落 合 正 仁 	
	副 査	楠 見 武 徳 	

学位論文題目

生体触媒を活用する生理活性分子の構築に関する研究

審査結果の要旨

著者は、リパーゼを用いるプロキラル分子の不斉化による不斉合成素子の合成とその生理活性物質合成への展開に関する研究を行った。プロキラル分子として2-アリールー1、3-プロパンジオールに着目し、その簡便な新合成法の開発とリパーゼによる不斉化の系統的な検討を行い、この一連の変換がベンゼン環のみならずナフタレン、インドール誘導体にも適用可能であることを初めて明らかにした。このようにして合成した不斉合成素子を出発原料として、非ステロイド性抗炎症剤として繁用されているナプロキセン、イブプロフェンの不斉合成、抗腫瘍性インドールアルカロイド、インドールマイシンの不斉合成、さらに腫瘍性カビ毒成分として知られているアフラトキシンB2の不斉合成を行った。又、海洋産テルペノイドの初めての不斉全合成と絶対立体構造の決定にも成功し、生体触媒の有機合成化学における重要性を実証したことは大きな意義がある。

以上により本研究は博士の学位授与に値するものと判定した。